Aus dem Zentrum der
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Gynäkologie und Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. H. Schmidt-Matthiesen)

Untersuchungen zur Wirkung einer Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie des xenotransplantierten hormonabhängigen menschlichen Mammakarzinoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Regina Pauletzki
aus Berlin

Frankfurt am Main 1984

Aus dem Zentrum der
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Gynäkologie und Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. H. Schmidt-Matthiesen)

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG EINER AMINOGLUTETHIMID-HYDROCORTISON-THERAPIE DES XENOTRANSPLANTIERTEN HORMONABHÄNGIGEN MENSCHLICHEN MAMMAKARZINOMS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

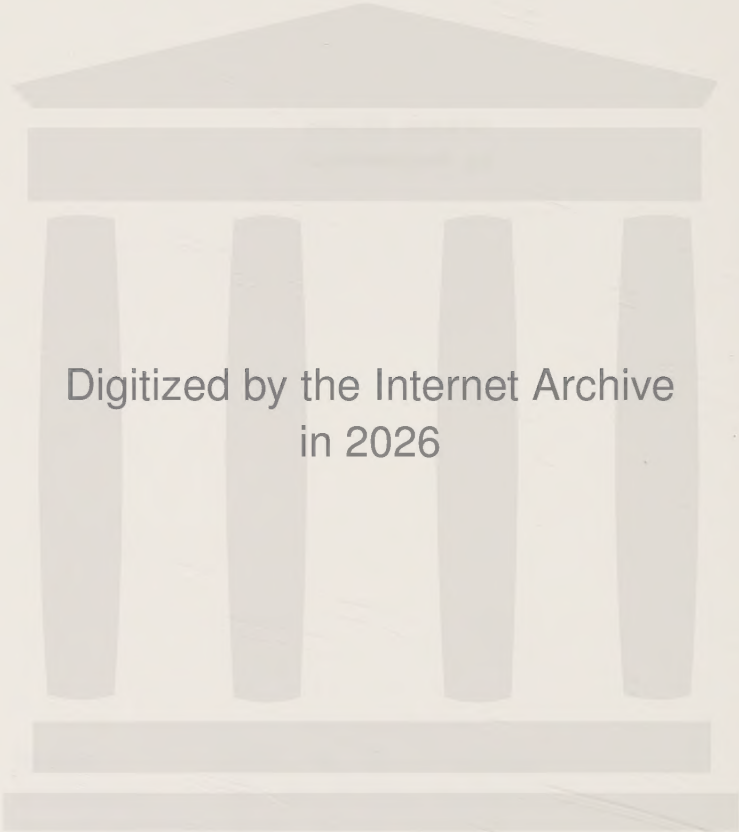
vorgelegt von
R E G I N A P A U L E T Z K I
aus Berlin

Frankfurt am Main 1984

Dekan: Prof. Dr. H. J. Müller
Referent: PD. Dr. R.-Th. Michel
Korreferent: Prof. Dr. L. Träger

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juli 1984

Meinen Eltern
in Dankbarkeit


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0009

Herrn Prof. Dr. H. Schmidt-Matthiesen danke ich für die Bereitstellung der guten Arbeitsmöglichkeiten in seiner Abteilung, für die stets freundliche Unterstützung und kritische Diskussion.

Herrn Privatdozent Dr. R.-Th. Michel danke ich für die Überlassung des Themas und das Interesse an meiner Arbeit.

Herrn Privatdozent Dr. H.P. Fortmeyer danke ich für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Ing. (grad.) M. Stegmüller für die zahlreichen Ratschläge, die dauernde Bereitschaft zum Gespräch und die Hilfe bei der Versuchsdurchführung.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Das Mammakarzinom	1
1.2.	Endokrine Therapie des Mammakarzinoms	3
2.	Einführung in die spezielle Problematik verschiedener endokriner Therapieformen	9
2.1.	Ovariektomie	9
2.2.	Adrenalektomie	10
2.2.1.	Biosynthese der Nebennierenrindenhormone	10
2.2.2.	Einfluß der Adrenalektomie auf den Hormonhaushalt postmenopausaler Frauen	11
2.2.3.	Wirkung der Adrenalektomie auf das Mammakarzinom	12
2.3.	Glukokortikoide	14
2.4.	Aminoglutethimid	15
2.4.1.	Pharmakologie des Aminoglutethimids	16
2.4.2.	Wirkungsmechanismus der Steroidhormonsynthesehemmung durch Aminoglutethimid	19
2.4.3.	Biologisches Profil des Aminoglutethimids	21
2.4.3.1.	Periphere Wirkungen des Aminoglutethimids	21
2.4.3.1.1.	Unter Aminoglutethimidgabe auftretende morphologische Veränderungen	21
2.4.3.1.2.	Einfluß des Aminoglutethimids auf den Hormonhaushalt	23
2.4.3.2.	Zentrale Wirkungen des Aminoglutethimids	26
2.4.4.	Wirkung des Aminoglutethimids auf das Mammakarzinom	27
2.5.	Tamoxifen	29
2.5.1.	Pharmakologie des Tamoxifens	30
2.5.2.	Wirkungsmechanismus des Tamoxifens	32
2.5.3.	Biologisches Profil des Tamoxifens	36

		Seite
2.5.3.1.	Periphere Wirkungen des Tamoxifens	36
2.5.3.2.	Zentrale Wirkungen des Tamoxifens	38
2.5.4.	Wirkung des Tamoxifens auf das Mammakarzinom	38
2.6.	Östrogene	41
3.	Die thymusaplastische Nacktmaus	43
4.	Aufgabenstellung	45
5.	Material und Methoden	47
5.1.	Tiermaterial und Tierhaltung	47
5.2.	Tumormaterial	47
5.3.	Transplantation	52
5.4.	Vorversuch	52
5.5.	Therapieversuche	53
5.5.1.	Durchführung von Ovariektomie und Adrenalektomie	54
5.5.2.	Testsubstanzen und Applikationsmodus	54
5.5.3.	Untersuchte Parameter	55
5.5.4.	Auswertung	56
5.6.	Rezeptorbestimmung	56
6.	Ergebnisse	60
6.1.	Vorversuch	60
6.2.	Therapieversuch - Tumor SE	61
6.3.	Therapieversuch - Tumor BO	65
6.4.	Rezeptorbestimmung	68

		Seite
7.	Diskussion	70
7.1.	Rezeptorbestimmung (Agargel-Elektrophoresetechnik)	72
7.2.	Therapieversuch - Tumor SE	76
7.3.	Therapieversuch - Tumor BO	90
7.4.	Bewertung des Therapieerfolges am Nacktmausmodell im Rahmen einer klinischen endokrinen Therapie des menschlichen Mammakarzinoms	103
8.	Zusammenfassung	107
9.	Literaturverzeichnis	109
10.	Tabellen und Abbildungen	140

Verwendete Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Ad	Adrenalektomie
AG	Aminoglutethimid
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHTR	Dihydrotestosteronrezeptor
DMBA	7,12-Dimethylbenzanthracen
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ER	Östrogenrezeptor
FAD	Flavin-Adenin-Dinucleotid (ox.)
$FADH_2$	Flavin-Adenin-Dinucleotid (red.)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
HC	Hydrocortison
IgE	Immunglobulin E
K	Kontrolle
LH	luteinisierendes Hormon
$NADP^+$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (ox.)
$NADPH_2$	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (red.)
ÖV	Östradiolvalerianat
Ov	Ovariektomie
ox.	oxidiert
PgR	Progesteronrezeptor
red.	reduziert
RNA	Ribonucleinsäure
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
STH	somatotropes Hormon
TAM	Tamoxifen
TSH	thyreotropes Hormon
ÜR	Überlebensrate

1. Einleitung

1.1. Das Mammakarzinom

In der westlichen Welt ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Es handelt sich dabei nicht um eine einheitliche Erkrankung, sondern um eine heterogene Gruppe aus sehr unterschiedlich differenzierten Karzinomtypen, die sich in ihrer Malignität erheblich voneinander unterscheiden (Tab.1). Stark fibrosierte solide und adenoide Karzinome machen etwa 75% aller Mammakarzinome aus. Weitere 14% fallen auf das infiltrierende lobuläre Karzinom (Stegner, 1977).

Mitte der 70iger Jahre erkrankten 5-6% aller Frauen in Amerika und Europa im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Tagnon, 1976, Kuzma, 1977). Durch ein stetiges Anwachsen der Inzidenz muß heute jedoch in den USA bereits davon ausgegangen werden, daß von 11 Frauen eine an Brustkrebs erkranken wird (Strax, 1982). Im Alter zwischen 39 und 44 Jahren ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache der Frau in den USA, in Kanada sogar im Alter zwischen 30 und 54 Jahren (Strax, 1982).

Trotz einer Fülle neu entwickelter Therapieformen ist die Letalität dieser Erkrankung in den letzten 50 Jahren nahezu unverändert geblieben (Tagnon, 1976). Über 70% der Patientinnen versterben an der Erkrankung. Nur etwa 30% können wirklich geheilt werden, wobei die Heilungschancen im allgemeinen um so größer sind, je lokalisierter der Befund bei der Diagnosestellung ist. Während bei histologisch gesichertem negativem Lymphknotenbefall die 5-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Mastektomie 84% und die 10-Jahres-Überlebensrate 62% beträgt, sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate bei fixierten über 2,5 cm großen Lymphknoten oder mehr als drei positiven Lymphknoten in der Axilla auf 30% und die 10-Jahres-Überlebensrate auf 20% ab (Robbins und Cotran, 1979). Liegen bereits Fernmetastasen vor, überleben nur noch 20% der Patientinnen 3-4 Jahre (Schmidt-Matthiesen, 1979). Zur Abschät-

Tab.1 Klassifikation der Mammamalignome (nach Stegner 1977)

I. Nichtinfiltrierende Karzinome
   a) intraduktale Komedokarzinome
   b) intraduktale papilläre Karzinome
   c) nichtinfiltrierende lobuläre Karzinome
   d) Morbus Paget ohne nachweisliche Infiltration

II. Infiltrierende Milchgangskarzinome
   a) überwiegend solide (undifferenzierte) Karzinome
      mit geringer Fibrosierung
      mit starker Fibrosierung
   b) überwiegend adenoide Karzinome
      mit geringer Fibrosierung
      mit starker Fibrosierung
   c) infiltrierende Komedokarzinome

III. Infiltrierende lobuläre Karzinome

IV. Infiltrierende Karzinome mit ungewöhnlicher Differenzierung
   a) medulläre Karzinome
      desgleichen mit lymphozytärer Randinfiltration
   b) papilläre Karzinome
   c) adenoid-zystische Karzinome
   d) hochdifferenzierte tubuläre Karzinome
   e) Gallertkarzinome
   f) Karzinome mit apokriner Differenzierung
   g) invasive Pagetkarzinome
   h) Plattenepithelkarzinome
   i) nicht klassifizierbare Karzinome

V. Sarkome

VI. Metastatische Geschwülste

zung der Prognose haben sich in der Klinik zwei Formen der Stadieneinteilung bewährt. Hat sich im europäischen Raum das TMN-Schema am meisten durchgesetzt, so wird im amerikanischen die Klassifikation des American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting (Tab. 2) häufiger verwendet.

Tab.2 Klinische Stadieneinteilung des Mammakarzinoms (American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting, zitiert nach Robbins und Cotran, 1979)

Stadium I.	Ein Tumor von weniger als 5 cm im Durchmesser ohne Lymphknotenbeteiligung und keine Metastasen
Stadium II.	Ein Tumor von weniger als 5 cm im Durchmesser mit beteiligten, aber beweglichen axillären Lymphknoten und keine Fernmetastasen
Stadium III.	Tumoren jeder Größe mit möglicher Hautbeteiligung, Pectoralis- und Brustwandfixation und mit beteiligten fixierten axillären Lymphknoten, aber ohne Fernmetastasen
Stadium IV.	Jede Form des Mammakarzinoms mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung, Pectoralisfixation, Hautulceration oder Brustwandfixation, aber mit Fernmetastasen

1.2. Endokrine Therapie des Mammakarzinoms

Eine Reihe epidemiologischer Erfahrungen spricht für die Vermutung, daß das Wachstum des Mammakarzinoms ebenso wie das Wachstum normalen Brustgewebes hormonabhängig sein kann.

Mammakarzinome treten bei Frauen hundertmal häufiger auf als bei Männern. Sie sind vor der Pubertät äußerst selten. Mit der Länge der Menstruationstätigkeit erhöht sich das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Frauen, bei denen die Menarche vor dem 12. Lebensjahr eintrat oder deren Menstruationstätigkeit 30 oder mehr Jahre betrug, haben ein 1,3faches Risiko. Tritt die Menopause erst nach dem 50. Lebensjahr ein, ist das Risiko um das 1,5fache erhöht, während eine beidseitige Ovariektomie vor dem 37. Lebensjahr das Risiko um das 3fache senkt. Neben der Länge der Menstruationstätigkeit scheinen auch Schwangerschaft und Alter bei der Erstgeburt für die Entwicklung eines Mammakarzinoms eine Rolle zu spielen. Nullipara weisen ein dreifaches Risiko auf. Ein noch höheres Risiko besteht, wenn die erste Schwangerschaft nach dem 34. Lebensjahr eintritt, wogegen eine Schwangerschaft vor dem 18. Lebensjahr einen protektiven Effekt zu haben scheint (Leis, 1982).

Ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen Mammakarzinomen und anderen hormonabhängigen Karzinomen, wie z.B. dem Endometriumkarzinom, ist beschrieben worden (Lingeman, 1979).

Tierexperimentelle und klinische Studien deuten ebenfalls auf eine Verbindung zwischen Mammakarzinomerkrankung und Endokrinium hin. Vermutlich sind Hormone selbst keine Karzinogene, wirken aber als Prokarzinogene oder Kokarzinogene, indem sie die Tumorinduktion und das Tumorwachstum fördern (Segaloff, 1978). Infolge der vielfältigen Wechselbeziehungen der einzelnen Hormone untereinander kann eine Störung des regulatorischen Gleichgewichts an der Tumorzelle durch eine Reihe einzelner Hormone herbeigeführt werden, wobei sowohl direkte als auch indirekte Wirkungsmechanismen möglich sind. Östrogene, Progesteron, Androgene, Prolaktin, Glukokortikoide ebenso wie ACTH, FSH und LH und vielleicht auch STH, TSH, Thyroxin und Insulin können das Tumorwachstum beeinflussen (Stoll, 1969a). Sowohl der Hypothalamus, der Hypophysenvorderlappen, das Ovar, die Nebennierenrinde und peripheres, extraglanduläres Gewebe, eventuell auch die Schilddrüse, können deshalb für das Wachstum des Mammakarzinoms eine Rolle spielen (Abb.1).

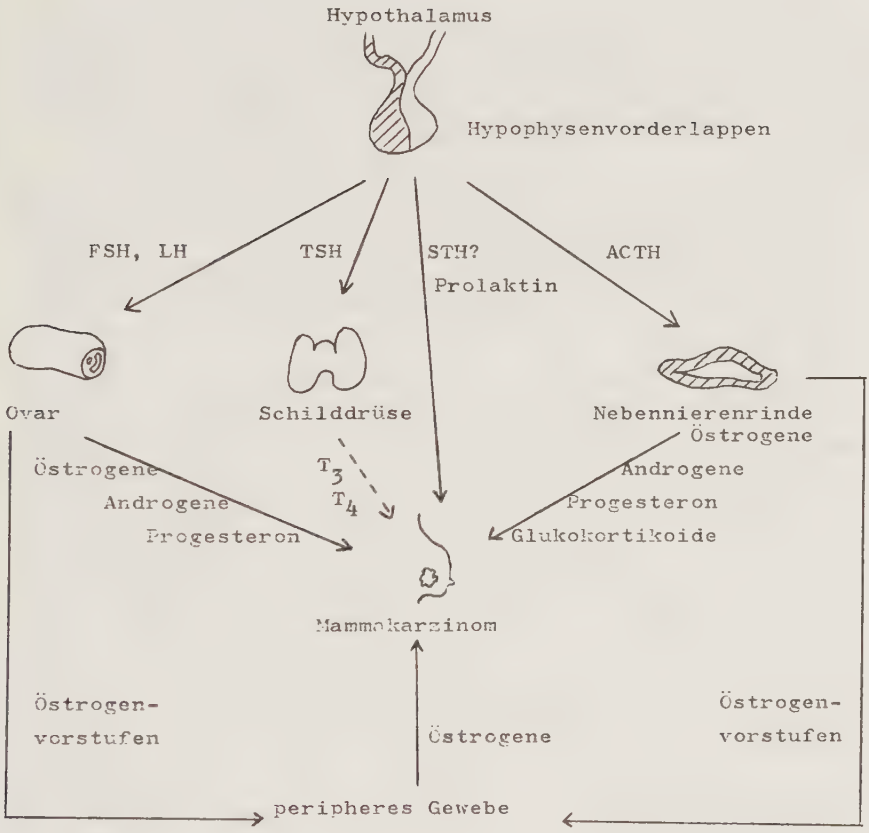


Abb. 1 Hormonelle Beeinflussung des Mammakarzinoms (modifiziert nach Stoll, 1969a).

Hormone wirken an ihren Erfolgsorganen über die Bindung an Rezeptoren, wodurch es zur Auslösung der für das Hormon charakteristischen Folge biochemischer Prozesse kommt. Auch im Mammakarzinomgewebe lassen sich Hormonrezeptoren nachweisen. Von besonderer Bedeutung sind dabei Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Normale Brustgewebszellen haben abgesehen von der Zeit der Laktation nur sehr wenige Östrogenrezeptoren (Feherty et al., 1971; Hahnel et al., 1971). Kommt es zur malignen

Transformation der Zellen, so kann die Fähigkeit der Rezeptorbildung ganz, teilweise oder gar nicht mehr erhalten sein, weshalb der Rezeptorgehalt menschlicher Mammakarzinome stark variiert. Neben dem Grad der Tumorzelldifferenzierung spielt die Tumorhistologie für die große Variation der Rezeptorkonzentration eine Rolle. Rosen et al. (1975) beschrieben eine strenge Beziehung zwischen vorhandenen Östrogenrezeptoren und invasiven lobulären Karzinomen. Hohe Östrogenrezeptorkonzentrationen werden eher in papillären Karzinomen, niedrige dagegen eher in medullären Karzinomen und Komedokarzinomen gefunden (Silverswärd et al., 1980). Da in einem Tumor im allgemeinen keine einheitliche Zellpopulation vorliegt, hängt der Rezeptorgehalt des Tumors außerdem vom Anteil rezeptorhaltiger Zellen ab. Für den Östrogenrezeptorgehalt im Cytoplasma spielt offenbar auch der Östradiolplasmaspiegel eine Rolle, da Östradiol die Rezeptoren besetzt und sie so der Bestimmung mit der zur Zeit üblichen Rezeptoranalyse entzieht. Dies mag auch zum Teil dazu geführt haben, daß die höchsten Östrogenrezeptorkonzentrationen in den Tumoren postmenopausaler Patientinnen gefunden wurden (McGuire, 1977). Östrogene beeinflussen nicht nur den Östrogenrezeptorgehalt, sondern auch den Progesteronrezeptorgehalt. Es kommt unter Östrogengabe zur erhöhten Synthese des Progesteronrezeptors in normalen östrogenabhängigen Zellen,und auch in Tumorzellen werden Progesteronrezeptoren vor allem bei hoher Östrogenrezeptorkonzentration gefunden (Henderson und Canellos, 1980).

Rezeptorkonzentrationen von weniger als 10 fmol pro mg Gewebsprotein gelten üblicherweise als sicher rezeptornegativ. Ist ein Tumor Östrogenrezeptor-positiv (ER-positiv), so tritt ein objektiver Therapieerfolg unter verschiedenen Formen endokriner Therapie in 50-60% der Fälle ein. Bei rezeptornegativen Befunden liegt die Remissionswahrscheinlichkeit bei unter 10% (McGuire et al., 1975a). Als objektiver Therapieerfolg wird im allgemeinen eine komplette oder partielle Regression gewertet. Eine komplette Regression ist mit dem Verschwinden aller nachweisbaren Läsionen für mindestens 3 Monate verbunden, während für eine partielle Regression eine 50%ige Reduktion der Summe aller meßbaren Tumorläsionen bzw.

eine Rekalzifikation lytischer Knochenmetastasen gefordert wird (Hayward et al., 1977). Lassen sich im Tumorgewebe nicht nur Östrogenrezeptoren, sondern auch Progesteronrezeptoren nachweisen, so erhöhen sich die Erfolgschancen endokriner Therapien auf etwa 80% (McGuire und Horwitz, 1978).

Das Wachstum hormonabhängiger Mammakarzinome läßt sich in einigen Fällen durch Östrogene, in anderen Fällen durch Prolaktin und weitere Hormone stimulieren. Hormonentzug und Antihormone können in diesen Fällen zu einer Tumorrückbildung führen.

Östrogene, Progesteron und Prolaktin können über die Rezeptorsynthese in einem wechselseitigen Zusammenhang stehen. In vitro stimuliert Prolaktin die Östrogenrezeptorsynthese Dimethylbenz(a)-anthracen (DMBA)-induzierter Mammakarzinome der Ratte (Sasaki und Leung, 1974) und in vivo führt Prolaktin zur Normalisierung der vorher durch Ovariektomie erniedrigten ER-Spiegel im gleichen Tumor (Vignon und Rochefort, 1976). Diamond et al. (1976) beobachteten die Umwandlung eines vom Ovar unabhängigen Tumors in einen abhängigen Tumor unter chronischer Stimulation durch endogenes Prolaktin. Östrogene wiederum fördern die Prolaktinrezeptorsynthese gesunden Mammagewebes (Übersicht bei Horrobin, 1977) und die Progesteronrezeptorsynthese im Karzinomgewebe (Matsuzawa et al., 1978). Schließlich kann Progesteron die ER-Konzentration modifizieren, was allerdings nur bei vorheriger hochdosierter Östrogentherapie am Uterus nachgewiesen ist (Hsueh et al., 1976). Die Hormonabhängigkeit des Tumorwachstums ist daher Ausdruck einer komplizierten Regulation durch mehrere Hormonsysteme. Es ist somit nich überraschend, daß eine Reihe unterschiedlicher endokriner Therapieformen das Wachstum ein und desselben hormonabhängigen Mammakarzinoms hemmen kann.

Etwa ein Drittel aller Mammakarzinome ist hormonabhängig (Mc Guire et al., 1975b). Im allgemeinen sind Tumoren prämenopausaler Patientinnen häufiger ER-negativ als Tumoren postmenopausaler Frauen (McGuire, 1978). Unabhängig von der Östrogenkonzentration im Plasma sind bei den rezeptor-

positiven prämenopausalen Tumoren die ER-Konzentrationen geringer als bei den postmenopausalen (Saez et al., 1978). Niedrigste ER-Konzentrationen werden bei Frauen gefunden, die vor 1-4 Jahren zum letzten Mal menstruierten (Kiang und Kennedy, 1977).

Die meisten der rezeptorpositiven Tumoren wachsen langsam, weshalb die Überlebenszeit im Anschluß an Diagnosestellung und Rezidiv nach zunächst erfolgreicher Therapie länger ist als bei rezeptornegativen Tumoren (Fletcher et al., 1978). Allerdings kann ein Tumor im Laufe der Erkrankung seine Hormonabhängigkeit verlieren (Stoll, 1969b).

Neben dem Nachweis von Hormonrezeptoren sind auch klinische Kriterien für eine erfolgreiche endokrine Therapie ausschlaggebend. Im allgemeinen ist die endokrine Therapie ein Behandlungsverfahren des Mammakarzinoms im Stadium IV. Ihr Einsatz scheint aussichtsreich, wenn das freie Intervall zwischen Primärbehandlung und Metastasierung mehr als zwei Jahre beträgt, Weichteil- und Knochenmetastasen, aber keine ausgedehnten viszeralen Metastasen vorhanden sind und wenn es sich um ältere prämenopausale oder ältere postmenopausale Patientinnen handelt (Maass, 1977). Es sind dieselben Kriterien, die mit einer längeren Überlebenszeit unabhängig von der Therapie korrelieren (Cutler, 1974). Erfolgversprechend ist daher eine endokrine Therapie der langsam wachsenden Mammakarzinome mit günstiger Prognose.

Unter den in den 60iger Jahren bekannten endokrinen Therapieformen trat bei einem Teil der Patientinnen eine Tumorregression ein, die durchschnittlich 12-24 Monate anhielt (Stoll 1969b). Entgegen den Erwartungen verlängerte sich die Überlebenszeit jedoch nur um 6-10 Monate im Vergleich zu unbehandelten Patientinnen (Ratzkowski und Hochman, 1961; Hortling et al., 1962). Eine Heilung war mit diesen Therapien nicht möglich. Es konnte lediglich ein palliativer Erfolg erzielt werden (Stoll, 1969b). Die Einführung von Antiöstrogenen und Enzymblockern der Steroidsynthese hat jedoch neue Möglich-

keiten eröffnet, wenn auch bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen keine Heilung, so doch eine längere Remissionsdauer zu erzielen. Es hat sich gezeigt, daß Tumoren, die auf eine bestimmte endokrine Therapie nicht ansprechen oder nach zunächst erfolgreicher endokriner Therapie wieder progredient wachsen, zum Teil durch andere endokrine Therapieformen günstig zu beeinflussen sind, wodurch sich im letztgenannten Fall der Therapieerfolg verlängern läßt. Zudem tritt bei einigen Patientinnen eine Linderung der Knochenschmerzen selbst bei objektiv nicht nachweisbarer Verringerung der Tumormasse ein, wodurch Morphingaben seltener notwendig werden (Stoll, 1969 b).

Eine Alternative zur endokrinen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ist die zytostatische Therapie, die jedoch in der Regel mit einer schlechteren Lebensqualität verbunden ist. Bei 50-75% der Patientinnen tritt unter einer Polychemotherapie eine Tumorregression ein, doch ist die Remissionsdauer von durchschnittlich 8-10 Monaten der endokrinen Therapie zumindest nicht überlegen (Henderson und Canellos, 1980).

2. Einführung in die spezielle Problematik verschiedener endokriner Therapieformen

2.1. Ovariektomie

Geschlechtshormone werden vor der Menopause überwiegend im Ovar gebildet. Die Synthesemenge der einzelnen ovariellen Steroide ist während der Geschlechtsreife zyklusabhängig. Östron und Östradiol werden in den Thekazellen des wachsenden Follikels, in den Thekaluteinzellen des Corpus luteum und den Thekaformationen des Stromas gebildet. Die Gestagene Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron und 20ß-Hydroxy-4-pregnen-3-on entstehen wahrscheinlich überwiegend in den Granulosaluteinzellen. Androgene werden in den Hiluszellen und den Thekazellen in geringer Menge synthetisiert (Ryan und Petro, 1966). Nach der Menopause ist die Östrogensynthese im Ovar

erheblich reduziert (Beard, 1976). Hauptsekretionsprodukte sind postmenopausal Androgene (Plotz und Friedländer, 1967).

Die beidseitige Ovariektomie prämenopausaler Patientinnen ist die älteste Form der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Seit 1896 ist die günstige Beeinflussung des Tumorwachstums durch diese ablative Therapie bekannt (Beatson, 1896). Sinken die Plasmaspiegel der im Ovar synthetisierten Hormone nach einer beidseitigen Ovariektomie merklich ab, so steigen FSH- und LH-Spiegel regulatorisch an. Dem Abfall der Östrogene folgt ein Absinken des Prolaktins im Serum auf minimale Werte (Catt und Moffat, 1967; Mac Leod, 1976).

Wie Tierversuche an Ratten gezeigt haben, vermindert die Ovariektomie die Tumorinduktionsrate durch DMBA (Dao, 1962). Haben sich die Tumoren bereits gebildet, reagieren sie auf eine Ovariektomie in einem hohen Prozentsatz mit einer Regression (Griswold und Green, 1970). Nitrosomethylharnstoff-induzierte Mammatumoren der Ratte dagegen können durch eine Ovariektomie zwar auch in ihrer Manifestation verzögert und erheblich vermindert werden, gelangen nach ihrer Manifestation aber nicht mehr in eine Regression. Es kommt dann lediglich zu einem Wachstumsstillstand. Sowohl die ER- als auch die PgR- und Prolaktinrezeptorkonzentration dieser Tumoren waren nach der Ovariektomie vermindert (Turcot-Lemay und Kelly, 1980).

Bei prämenopausalen an Brustkrebs erkrankten Frauen, deren Tumoren ER-positiv sind, erfolgt nach Ovariektomie eine Tumorregression in 50-70%, bei nicht selektierten Patientinnen dagegen nur in 30% (McGuire, 1975).

2.2. Adrenalektomie

2.2.1. Biosynthese der Nebennierenrindenhormone

Die Nebennierenrinde bildet eine Reihe von Steroidhormonen, deren Vorläufer das Cholesterin ist. Durch 20 α-Hydroxylierung entsteht zunächst 20 α-Hydroxycholesterin. Unter physiologischen Bedingungen stellt diese Reaktion den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der adrenalen Steroidsynthese dar. Es folgt dann über die 22-Hydroxylierung und die Abspaltung der Seitenkette die Umwandlung zu Pregnenolon, von dem sich die verschiedenen Nebennierenrindenhormone ableiten. Während Cortisol, Corticosteron, 11 β-Hydroxyandrostendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) in mg-Mengen täglich sezerniert werden, werden Aldosteron, Gestagene und Östrogene in kleineren Mengen gebildet. Prämenopausal spielt die physiologische Synthese von Östrogenen und Gestagenen in der Nebennierenrinde keine große Rolle. Postmenopausal dagegen tragen die Nebennierenrinden wesentlich zur noch vorhandenen Geschlechtshormonsynthese bei (Harper et al., 1975; Träger, 1977; Siegenthaler, 1979).

Gesteuert wird die adrenale Steroidhormonsynthese über ACTH. Im Falle der Mineralkortikoide sind Renin, Angiotensin, Na^+ und K^+ sowie Prostaglandin A_1 zusätzlich an der Regulation beteiligt (Müller und Baumann, 1974; Fichman et al., 1972).

Die Sekretion der Nebennierenrindenhormone unterliegt einem circadianen Rhythmus. Beim Menschen liegt das Maximum der Cortisolausschüttung bei 6 Uhr, das Minimum zwischen 20 und 24 Uhr. Maximale Aldosteronwerte werden um 4 Uhr gemessen (Rastogi et al., 1976). Guignard et al. (1980) fanden einen Tagesrhythmus auch bei weiteren adrenalen Steroidhormonen.

2.2.2. Einfluß der Adrenalektomie auf den Hormonhaushalt postmenopausaler Frauen

Werden die Nebennieren chirurgisch entfernt, sinkt die Konzentration der Östrogene, Androgene, Glukokortikoide und Mineralkortikoide im Plasma postmenopausaler an Brustkrebs erkrankter Frauen merklich ab (Santen et al., 1981). Der Eingriff

ist nur mit dem Leben vereinbar, wenn Glukokortikoide und Mineralokortikoide medikamentös substituiert werden. Eine Substitution der im Nebennierenmark gebildeten Katecholamine ist nicht notwendig, da das extraadrenale chromaffine Gewebe die Funktion des Nebennierenmarks voll übernehmen kann (Siegenthaler, 1979).

Während die Östronkonzentration im Plasma auf circa 30-40%, die Östradiolkonzentration auf circa 50-60% und die Östronsulfatkonzentration auf circa 30-40% des Basalwertes der postmenopausalen Patientinnen absinkt, erreichen die Plasmakonzentrationen der Δ^4-Steroidhormone Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron 10-20% der präoperativen Werte. DHEA-S ist nur noch in einer Konzentration, die 2% des Basalwertes beträgt, nachweisbar (Santen et al., 1981).

Die Sekretion der Gonadotropine aus dem Hypophysenvorderlappen postmenopausaler Patientinnen wird durch eine Adrenalektomie nicht beeinflußt (Santen et al., 1977 a). Ein Anstieg des Prolaktinspiegels ist möglich (Sarfaty, 1976). Ob dieser erhöhte Prolaktinspiegel den hormonalen Veränderungen oder dem Streß, der mit der progressiven Tumorerkrankung verbunden ist, zuzuschreiben ist, ist allerdings nicht entscheidbar, weshalb erhöhte Prolaktinspiegel in Tumorstudien nur schwer zu beurteilen sind (Santen, 1982 a).

2.2.3. Wirkung der Adrenalektomie auf das Mammakarzinom

Ausgehend von der Vorstellung, das Wachstum des Mammakarzinoms sei zumindest teilweise hormonabhängig, ist versucht worden, nicht nur durch eine Ovariektomie, sondern auch durch weitere chirurgisch-ablative Therapien eine Tumorregression zu erreichen. Eine chirurgische Adrenalektomie als Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses ist erstmals 1952 beschrieben worden (Huggins und Bergenstal, 1952). Insgesamt profitieren 30-40% aller Patientinnen von diesem Eingriff, wobei Erfolge besonders dann auftreten, wenn durch

Ovariektomie früher bereits eine Remission eingetreten war (Fraccgia et al., 1967; Silverstein et al., 1975; Yonemoto et al., 1977; Legha et al., 1978). Ist der Tumor ER-positiv, tritt eine Tumorregression in 45-60% der postmenopausalen Patientinnen ein (McGuire et al., 1975a, Santen et al., 1981). Neben der objektiv nachweisbaren Tumorregression kommt es häufig zur Besserung bestehender Knochenschmerzen (Hellstrom und Franksson, 1958; Fracchia et al., 1967).

Selbst bei sorgfältig für den Eingriff ausgewählten Patientinnen ist die chirurgische Adrenalektomie mit einer Letalität von 2,5-7% belastet (Fracchia et al., 1967; Wilson et al., 1969; Horsley et al., 1971; Galbut et al., 1976). Schwere nicht letale operative Komplikationen treten bei 22% der Patientinnen auf (Brown et al., 1975). Da postoperativ Glukokortikoide und Mineralokortikoide lebenslang substituiert werden müssen, geht die Adrenalektomie zusätzlich mit einer unvermeidbaren Langzeitmorbidität einher, die sich aus einer inadäquaten Hormonsubstitution in Streßsituationen ergibt. Wells et al. (1982) machen in diesem Zusammenhang besonders auf den erhöhten Hormonbedarf unter Tumorprogression und der dann notwendigen Chemotherapie aufmerksam, da die Adrenalektomie nur palliative Erfolge erzielen kann, eine Heilung jedoch nicht auftritt. Bei postmenopausalen Patientinnen liegt die mittlere Remissionsdauer bei 17 Monaten (Wells et al., 1982).

Wegen der relativ hohen Letalität und Morbidität der Adrenalektomie ist versucht worden, Parameter für eine Vorhersage des Therapieerfolges heranzuziehen. Es scheint, daß eine früher aufgetretene Tumorregression unter Aminoglutethimid und Glukokortikoidsubstitution (siehe 2.4.) in einem höheren Prozentsatz mit einer therapeutisch erfolgreichen Adrenalektomie einhergeht als ein positiver ER-Status des Tumors (Newsome et al., 1976; 1977; 1978). In einer kleinen Gruppe von Patientinnen führte die Adrenalektomie nicht zu einem Therapieerfolg, wenn der Tumor nicht vorher auf eine Aminoglutethimidtherapie in Kombination mit einer Glukokortikoidsubstitution angesprochen hatte. Andererseits

zeigten alle Patientinnen, die von der medikamentösen Therapie profitierten, eine Tumorregression nach Adrenalektomie.

2.3. Glukokortikoide

Unter der Kontrolle von ACTH werden Glukokortikoide in der Nebennierenrinde synthetisiert. Da die ACTH-Produktion in erster Linie wieder vom Glukokortikoidspiegel im Plasma abhängt, ist es möglich, durch die Applikation von Glukokortikoiden die ACTH-abhängige Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde zu blockieren.

Glukokortikoide greifen in den Kohlehydratstoffwechsel, den Protein- und Lipidstoffwechsel des Organismus ein, wirken antiphlogistisch und immunsuppressiv und beeinflussen das hämatopoetische System, den Magen-Darm-Trakt, das Knochengewebe und die Psyche, um nur die wichtigsten Wirkungen zu nennen (Siegenthaler, 1979). Sie spielen auch eine Rolle in der Mammogenese, indem sie die Ansprechbarkeit des Parenchyms auf die übrigen für den Aufbau des Drüsengewebes notwendigen Hormone erhöhen. Während sie in physiologischer Dosierung fast keinen stimulierenden Effekt auf die Entwicklung des Mammaparenchyms besitzen (Meites, 1959), kommt es unter einer hohen Dosierung zu einer deutlichen Anregung (Selye, 1954; Ahrén und Jacobson, 1957). Gemeinsam mit Prolaktin fördern Glukokortikoide die Laktation bei der Ratte, wobei ihre Verfügbarkeit das Ausmaß der Milchproduktion limitiert (Thatcher und Tucker, 1970; Turkington et al., 1973). In vitro fördern sie die Proliferation des rauhen endoplasmatischen Retikulums in Mammaepithelzellen der Maus (Oka und Topper, 1971).

Ähnlich den Geschlechtshormonen lösen auch Glukokortikoide ihre Wirkung über die Transskription der genetischen Information aus. Dazu werden sie zunächst an ein spezifisches Rezeptorprotein im Cytoplasma gebunden, das nach Konformationsänderung in den Kern transloziert (Thompson und Lippman, 1974). Sowohl in laktierendem Mammagewebe der Ratte (Gardner und Wittliff, 1973) als auch bei 10-30% der Mamma-

karzinome der Frau (Treulings et al., 1976) sind Kortikoidrezeptoren nachgewiesen worden. Da auch die in Tumorproben enthaltenen Fibroblasten, Leukocyten und Fettzellen Glukokortikoidrezeptoren aufweisen können, wäre es denkbar, daß auch trotz positivem Rezeptorbefund die Karzinomzellen selbst vollkommen oder doch zumindest teilweise rezeptornegativ sind (Strobl und Lippman, 1978). Allerdings sind in menschlichen Mammakarzinomzellkulturen ebenfalls Kortikoidrezeptoren nachgewiesen worden (Horwitz et al., 1975).

Nach einer hochdosierten, die Nebennierenrindenatrophie herbeiführenden Glukokortikoidapplikation tritt eine Tumorregression bei insgesamt circa 25% der postmenopausalen Patientinnen auf (Lipton und Santen, 1974). Eine Beziehung zwischen dem Vorhandensein von Glukokortikoidrezeptoren und dem Therapieerfolg unter Glukokortikoidgabe ließ sich ebensowenig nachweisen (McGuire, 1977) wie eine Korrelation des Therapieergebnisses mit dem Menopausestatus (Stoll, 1969 c). Sowohl postmenopausale als auch prämenopausale Patientinnen können von dieser Therapie profitieren (Gardner et al., 1962; Stoll, 1963), doch ist die Remissionsdauer von durchschnittlich 6-8 Monaten verhältnismäßig kurz (Lemon, 1959; Stoll, 1963). Neben der Abnahme der Tumormasse kommt es durch die Verminderung der Entzündung im Tumorbett zum Nachlassen der Knochenmetastasenschmerzen, zur Besserung der Ausfallserscheinungen bei Hirnmetastasen und zur Verminderung der Atemnot bei ausgedehnten Pleura- und Lungenmetastasen (Stoll, 1969 c). Eine Hyperkalzämie läßt sich ebenfalls günstig beeinflussen. Den Vorteilen der hochdosierten Glukokortikoidtherapie stehen jedoch einige schwere Nebenwirkungen gegenüber, die zum Absetzen der Therapie zwingen können. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang Komplikationen wie Magenulcera, Hypertension, Osteoporose, Hyperglykämie, Schwächung der Infektabwehr und endokrine Psychosyndrome.

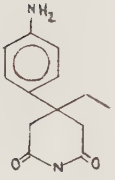
2.4. Aminoglutethimid

Aminoglutethimid ist ein Derivat des "barbitursäurefreien"

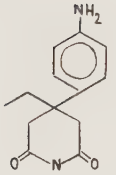
Hypnotikums Glutethimid, das 1960 als Antikonvulsivum in den USA eingeführt wurde (Santen et al., 1982a). Die Substanz wurde bald vom Markt zurückgezogen, als man ihre hemmende Wirkung auf die Nebennierenrinde erkannte (Camacho et al., 1966; Hughes und Burley, 1970). In der Folgezeit ist versucht worden, die Blockierung der Steroidhormonsynthese in der Therapie des Nebennierenrindenkarzinoms, des Morbus Cushing und des Hochdrucks mit niedrigen Reninwerten einzusetzen (Schteingart et al., 1966; Woods et al., 1969; Hughes und Burley, 1970; Misbin et al., 1976). Cash et al. (1967) waren die ersten, die die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung fortgeschrittener Mammakarzinome durch eine Aminoglutethimid-Therapie erkannten. Seit 1982 ist Aminoglutethimid in den USA und in der Schweiz als Medikament zur Tumortherapie wieder zugelassen.

2.4.1. Pharmakologie des Aminoglutethimids

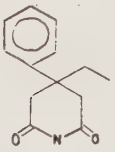
Für die hemmende Wirkung des Aminoglutethimids (3-(4-Aminophenyl)-3-äthyl-2,6-piperidindion) auf die Hormonsynthese der Nebennierenrinde scheint die Aminogruppe am Phenolring verantwortlich zu sein, da die Ausgangssubstanz Glutethimid fast keine derartige Wirkung besitzt. Die dämpfenden Wirkungen auf das Zentralnervensystem aber werden vermutlich durch den Piperidinring vermittelt, den Aminoglutethimid mit anderen sedativen Pharmaka wie Glutethimid, Barbiturat und Hydantoin, aber auch mit dem Zytostatikum Cycloheximid gemeinsam hat. Gerade die chemische Ähnlichkeit mit Cycloheximid, das nicht die Steroidhormonsynthese, sondern die Proteinsynthese hemmt, hat die Vermutung aufkommen lassen, Aminoglutethimid könnte auch direkt in die Zellteilung und die Zellfunktion eingreifen und dadurch direkte Anti-Tumor-Aktivität besitzen (Salhanick, 1982). Die Strukturformeln von Aminoglutethimid und chemisch ähnlichen Substanzen sind in Abb.2 dargestellt.



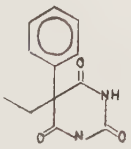
D(+)-Aminoglutethimid



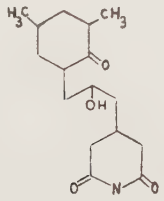
L(-)-Aminoglutethimid



Glutethimid



Phenobarbital



Cycloheximid

Abb.2 Strukturformeln von Aminoglutethimid und chemisch ähnlichen Substanzen (Salhanick, 1982).

Aminoglutethimid hemmt eine Reihe von Enzymen, die an der Steroidhormonsynthese beteiligt sind. Das D-Enantiomer inhibiert die Abspaltung der Seitenkette des Cholesterols etwa 2,5 fach stärker als das L-Enantiomer. In Bezug auf die Hemmung der plazentaren Aromatase ist das D-Enantiomer sogar zwischen 5-40 mal wirksamer als das L-Enantiomer, je nachdem wie groß das Substratangebot für die Aromatasereaktion ist. Dem D-Enantiomer sollte deshalb in der Tumortherapie der Vorzug gegeben werden, zumal das L-Enantiomer trotz geringerer Wirksamkeit nicht weniger toxisch zu sein scheint. Gegenwärtig ist jedoch nur das Racemat verfügbar (Salhanick, 1982).

Nach oraler Gabe wird Aminoglutethimid resorbiert. Über den Metabolismus ist nur wenig bekannt. Douglas und Nicholis (1965) wiesen im Harn N-Acetylaminoglutethimid nach, doch wurden 40-50% der oralen Dosis unverändert ausgeschieden. Zu Beginn der Therapie beträgt die Halbwertszeit beim Menschen 13,3± 2,6 Stunden. Nach 6-32 Wochen sinkt sie auf 7,3±2,1 Stunden ab, was wohl auf die Stimulierung des eigenen Metabolismus zurückzuführen ist, die bei Glutethimid bekannt ist und für Aminoglutethimid ebenfalls vermutet werden kann (Murray et al., 1979).

Aminoglutethimid hemmt die Steroidhormonsynthese besonders in der Nebennierenrinde, wodurch die negative Rückkopplung zur Hypophyse unterbrochen wird. Es kommt dadurch zum Anstieg der ACTH-Ausschüttung und damit wieder zur Stimulierung der Steroidhormonbildung in der Nebennierenrinde. Um diesen Mechanismus zu unterdrücken, ist eine zusätzliche Glukokortikoidgabe im Substitutionsdosisbereich notwendig. Wie Santen et al. (1974, 1977b) zeigen konnten, beschleunigt Aminoglutethimid zwar den Metabolismus von Dexamethason, aber nicht von Hydrocortison, weshalb Hydrocortison besser zur Glukokortikoidsubstitution geeignet ist.

Wird die Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie nach längerer Zeit unterbrochen, kommt es beim Erwachsenen im Gegen-

satz zu einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie sehr bald zu einer Erholung der Nebennierenrindenfunktion. Die basale Cortisolsekretion ist bereits nach 15 Stunden im Normalbereich. Eine adäquate Cortisolstimulation kann nach 36 Stunden nachgewiesen werden (Worgul et al., 1981). Bei Kindern, die mit Aminoglutethimid ohne zusätzliche Glukokortikoidgabe antikonvulsiv behandelt worden waren, reagierte die Nebennierenrinde dagegen bis 8 Monate nach Therapieende nicht auf eine ACTH-Stimulierung (Camacho et al., 1967; Cash et al., 1967).

2.4.2. Wirkungsmechanismus der Steroidhormonsynthesehemmung durch Aminoglutethimid

Die Biosynthese der Steroidhormone erfolgt über eine Reihe komplexer Stoffwechselwege, die in verschiedenen Zellorganellen ablaufen. Aminoglutethimid greift dabei auf verschiedenen Ebenen in diese Stoffwechselwege ein. Besondere Bedeutung kommt der Hemmung der Pregnenolonsynthese zu, die als eine der Hauptwirkungen des Aminoglutethimids beschrieben ist (Dexter et al., 1967). Die Untersuchung dieser Reaktion hat wesentlich zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Enzymhemmung durch Aminoglutethimid beigetragen.

Pregnenolon, die letzte gemeinsame Vorstufe aller Steroidhormone, wird durch Hydroxylierung in Position 20 und 22 und anschließender Abspaltung der Isocapronsäurealdehyd-Seitenkette aus Cholesterin in den Mitochondrien gebildet. Beide Hydroxylierungsschritte werden durch Cytochrom-P_{450}-abhängige Monooxygenasen katalysiert. Die Oxidation des Substrates unter Einführung der Hydroxylgruppe findet im Gegensatz zur biologischen Oxidation nur in Anwesenheit und unter Verbrauch von Reduktionsäquivalenten statt. Sauerstoff greift als Cosubstrat in die Reaktion ein, wobei ein Atom im hydroxylierten Substrat, das andere im Wassermolekül erscheint. Die dafür notwendige Aktivierung des Sauerstoffs erfolgt durch Anlagerung an Cytochrom P_{450}, das zuvor das

Substrat gebunden hat und durch Elektronenaufnahme in den reduzierten Zustand überführt wurde. Die Elektronen erreichen Cytochrom P_{450} über eine Transportkette von NADPH+H^+ über $FADH_2$ und Ferrodoxin (Abb.3) (Träger, 1977).

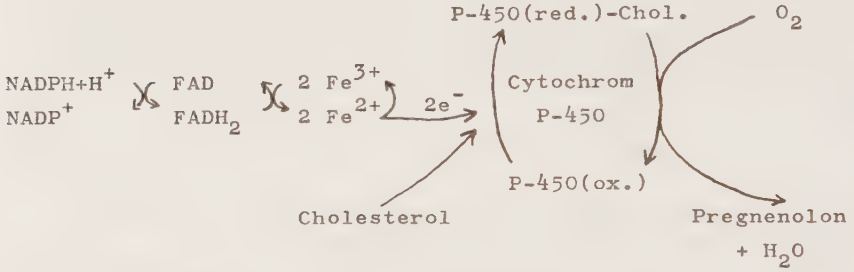


Abb.3 Reaktionsmechanismus der Cytochrom P_{450}-katalysierten Hydroxylierung des Cholesterols (Chol.) zu Pregnenolon. Die Oxidation zu Pregnenolon erfolgt über 3 oxidative Schritte, wobei neben Pregnenolon Wasser und Isocapronaldehyd (nicht dargestellt) entstehen (modifiziert nach Salhanick, 1982).

Aminoglutethimid greift in diesen Reaktionsmechanismus ein, indem es die Reduktion des Substrat-gebundenen Cytochroms P_{450}(ox.) hemmt. Eine Unterbrechung des Elektronentransports wäre als Erklärung dafür ebenso denkbar wie eine Verdrängung des Substrates aus der Bindung an Cytochrom P_{450}(ox.) (Salhanick, 1982).

Pregnenolon wird nicht nur in der Nebennierenrinde, sondern auch im Ovar, den Testes und der Plazenta gebildet. In allen Geweben erfolgt dies an dem gleichen Cytochrom P_{450}-haltigen Enzymsystem (Kashiwagi et al., 1982a; 1982b). Unter gleichen Bedingungen hemmt daher Aminoglutethimid die Pregnenolonsynthese in diesen Geweben in gleicher Weise (Graves et al., 1980).

Cytochrom P_{450} ist nicht nur für die Pregnenolonbildung bedeutsam. Auch die 11ß-Hydroxylation, die 18-Hydroxylation

und zahlreiche an der adrenalen Steroidhormonsynthese beteiligte mikrosomale Hydroxylasen sind Cytochrom P_{450}-abhängig (Träger, 1977). Ob die Aromatasereaktion, die durch Aminoglutethimid gehemmt wird, ebenfalls Cytochrom P_{450}-abhängig ist, ist dagegen nicht zweifelsfrei nachgewiesen (Salhanick, 1982).

2.4.3. Biologisches Profil des Aminoglutethimids

2.4.3.1. Periphere Wirkungen des Aminoglutethimids

Steroidhormone werden überwiegend in der Nebennierenrinde, im Ovar, im Testis und in der Plazenta gebildet. War zunächst nur die hemmende Wirkung des Aminoglutethimids auf die Synthese der Steroidhormone in der Nebennierenrinde bekannt, so konnten neuere Untersuchungen zeigen, daß die Steroidhormonsynthese auch in anderen Geweben beeinflußt wird. Allerdings ist der hemmende Effekt auf die Nebennierenrinde größer als beispielsweise auf das Ovar (Samojlik und Santen, 1978). Hemmende Effekte auf die Synthese der Schilddrüsenhormone sind ebenfalls beschrieben worden (Pittman und Brown, 1966). Es werden zunächst die morphologischen und anschließend die biochemischen Veränderungen, die unter Aminoglutethimidgabe auftreten, dargestellt.

2.4.3.1.1. Unter Aminoglutethimidgabe auftretende morphologische Veränderungen

Wird Aminoglutethimid Ratten über einen längeren Zeitraum appliziert, nehmen das Gewicht der Nebennierenrinde und ihr Gehalt an Cholesterin oder Cholesterinester zu (Camacho et al., 1967). Während die Zellen der Zona glomerulosa nur wenig verändert sind, läßt sich in der Zona fasciculata und in der Zona reticularis eine Zellhypertrophie nachweisen. Die Mitochondrien zeigen eine Rarefizierung der Matrix, einen segmentalen Verlust der äußeren Membran, eine fokale Dilatation der Cristae und die Bildung großer Höhlen. Das glatte endoplasmatische Retikulum nimmt zu (Racela et al.,

1969; Marek et al., 1970 und 1971; Itoh, 1971; Magalhaes und Magalhaes, 1972; Moore et al., 1980).

Mikroskopische Untersuchungen der Nebennierenrinden von Ratten, denen ein Nebennierenrindenkarzinom implantiert wurde und die anschließend mit Aminoglutethimid behandelt wurden, zeigen, daß nach 7 Tagen besonders die intrazelluläre Lipidkonzentration zunimmt. Die mitochondriale Volumenfraktion nimmt in dieser Versuchsreihe ab. Nach 21 Tagen sinkt die Lipidkonzentration wieder in den Normbereich ab bei weiterhin verminderter Mitochondrienvolumenfraktion. Möglicherweise reicht der im Laufe der Aminoglutethimidbehandlung auftretende ACTH-Anstieg aus, die Hemmung der Pregnenolonbildung und die damit verbundene Zunahme des Lipidvolumens zu überwinden. Der ACTH-Anstieg genügt aber wahrscheinlich nicht, weitere intramitochonriale Enzyme ausreichend zu stimulieren, weshalb die veränderte Mitochondrienstruktur weiterhin bestehen bleibt (Moore et al., 1980).

Unter Aminoglutethimidgabe läßt sich eine Gewichtszunahme nicht nur der Nebennierenrinde, sondern auch des Ovars nachweisen (Pittman und Brown, 1966). Bei nicht geschlechtsreifen Ratten tritt zwar keine Gewichtszunahme des Ovars auf, doch zeigt sich histologisch eine follikuläre Umwandlung des Ovars (Eversole und Thompson, 1967).

Im Gegensatz zum Ovar lassen sich morphologische Veränderungen am Hoden der Ratte nach Aminoglutethimidgabe nicht feststellen. Weder das germinale Epithel, noch die Interstitialzellen reagieren auf das Pharmakon (Gaunt et al., 1968). Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum bleiben unverändert nachweisbar (Starka et al., 1972). An der Prostata der Ratte dagegen läßt sich durch Aminoglutethimid eine Gewichtsabnahme erzielen. Eine Abflachung des glandulären Epithels ist ebenfalls beschrieben worden (Morales et al., 1971).

Weitere morphologische Veränderungen betreffen die Schild-

drüse. Es kommt zu einer Kropfbildung, sofern die Hypophyse intakt ist (Pittman und Brown, 1966).

2.4.3.1.2. Einfluß des Aminoglutethimids auf den Hormonhaushalt

Der unter 2.4.2. beschriebene Wirkungsmechanismus des Aminoglutethimids über eine Hemmung der Reduktion des Cytochroms P_{450}(ox.) scheint zu bewirken, daß es nicht zu einer spezifischen Syntheseblockierung eines einzelnen Hormons kommt. Neben der Inhibierung der Pregnenolonbildung in der Nebennierenrinde, die in vitro beim Rind, bei der Ratte und beim Menschen nachgewiesen wurde und konzentrationsabhängig verläuft (Kahnt und Neher, 1966; Dexter et al., 1967; Cash et al., 1967; Cohen und Foa, 1968; Salhanick, 1982), sind in vitro auch hemmende Einflüsse auf die 18- und 21-Hydroxylase, in einigen Arbeiten auch auf die 11-Hydroxylase und auf die Aromatase beschrieben worden (Sheppard et al., 1966; Schteingart und Conn, 1967; Kowal, 1969; Chakraborty et al., 1972). Abb.4 veranschaulicht die Wirkungen von Aminoglutethimid auf die intraadrenale Steroidhormonsynthese.

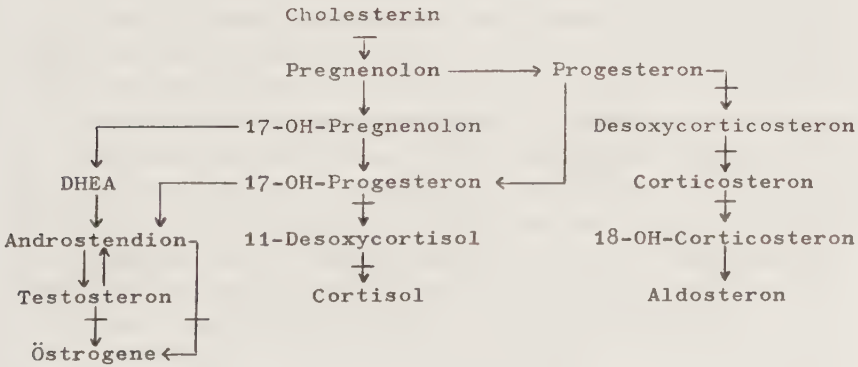


Abb.4 Hemmende Wirkungen von Aminoglutethimid auf die intraadrenale Steroidhormonsynthese (modifiziert nach Gower, 1974).

Nicht nur in der Nebennierenrinde, sondern auch im Ovar wird in vitro die Steroidhormonsynthese blockiert. Aminoglutethimid hemmt die cAMP-stimulierte Progesteron- und 20-Hydroxyprogesteronbildung aus (^{14}C)-Oleat, was zu einer Akkumulation von Cholesterin im Ovar führt (Flint et al., 1973).

Weitere in vitro Untersuchungen haben auch eine Hemmung der plazentaren Aromatase (Salhanick, 1982) und interessanterweise auch der Aromatase in Mammakarzinomhomogenisaten (Santen et al., 1982b) durch Aminoglutethimid nachgewiesen.

In vivo Studien haben die Ergebnisse der in vitro Untersuchungen größtenteils bestätigt. Bei Ratten, Kaninchen und Primaten nimmt unter Aminoglutethimidgabe die Pregnenolonsynthese dosisabhängig ab (Whipple et al., 1978). Salhanick (1982) zeigte unter Aminoglutethimid eine Erniedrigung des Progesteronspiegels im Plasma beim Menschen. Er fand, daß Aminoglutethimid die autonome Steroidhormonsynthese der Plazenta gravider Frauen ebenso hemmt wie die Gonadotropinabhängige Synthese im Ovar prämenopausaler Frauen. Der Progesteronspiegel im Plasma sank in der ersten Gruppe nach einer Einzeldosis von 1 g Aminoglutethimid p.o. auf 50% des Ausgangswertes, in der zweiten Gruppe nach einer Einzeldosis von 1,5 g Aminoglutethimid am 4. Tag nach der Ovulation auf 30-40% des Ausgangswertes ab. Durch einen reflektorischen LH-Anstieg war in der Gruppe der prämenopausalen Frauen nach weniger als 48 Stunden der Ausgangswert wieder erreicht. Eine ähnliche Beziehung bestand auch zwischen dem erniedrigten Cortisolplasmaspiegel und dem anschließenden ACTH-Anstieg, so daß Aminoglutethimid zwar die Steroidhormonsynthese im Ovar und der Nebennierenrinde hemmt, dieser Effekt aber offenbar durch eine vermehrte Ausschüttung der glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens wieder überwunden wird. Santen et al. (1980) haben dieses Phänomen ebenfalls beschrieben.

Neben der Pregnenolonsynthese ist vor allen Dingen die Östrogensynthese unter Aminoglutethimidgabe untersucht worden.

Östrogene entstehen nicht nur in den Gonaden, der Nebennierenrinde und der Plazenta, sondern auch in vielen anderen Geweben. Aromataseaktivität konnte außer in den klassischen endokrinen Geweben im Muskel, in Fibroblasten, im Hypothalamus und besonders im Fettgewebe nachgewiesen werden (Schindler et al., 1972; Nimrod und Ryan, 1975; Naftolin et al., 1975; Schweikert et al., 1976; Longcope et al., 1978). Aminoglutethimid hemmt beim Menschen die Östrogenbildung in allen Phasen des weiblichen Zyklus nach der Menarche (Salhanick, 1982). Nach einmaliger Aminoglutethimidgabe sinken die Östradiolspiegel im Plasma sowohl bei graviden Frauen als auch bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen, die nach einer Ovariektomie und Adrenalektomie unter einer Androstendioninfusion nur peripher Östrogene bilden können, signifikant ab.

Eine mehrwöchige Therapie mit Aminoglutethimid in Kombination mit Hydrocortison zur Unterdrückung des reaktiven ACTH-Anstiegs hemmt die Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde und die extraglanduläre Östrogenbildung wirkungsvoll, aber nicht die Steroidhormonsynthese des Ovars (Samojlik und Santen, 1978; Santen et al., 1980; Harris et al., 1982). Während die Plasmakonzentration des Hauptsyntheseproduktes der Nebennierenrinde - DHEA-S - prä- und postmenopausal auf weniger als ein Viertel des Ausgangswertes absinkt, läßt sich ein Abfall des Plasmaöstrogenspiegels auf 40-60% des Ausgangswertes nur bei postmenopausalen Frauen beobachten. Östrogene werden postmenopausal überwiegend durch periphere Aromatisierung glandulärer Proöstrogene gebildet, die durch Aminoglutethimid supprimiert werden kann. Prämenopausal scheint der Östrogenspiegel im Plasma nach mehrwöchiger Aminoglutethimidtherapie nicht gesenkt zu werden, wofür vermutlich der kompensatorische Gonadotropinanstieg verantwortlich ist. Der Testosteronspiegel wird weder prä- noch postmenopausal signifikant gesenkt.

Der chronische Einfluß von Aminoglutethimid auf die Hormone des Hypophysenvorderlappens ist bisher nur bei postmenopausalen Frauen untersucht worden. Obwohl die Östrogenkonzentration im Plasma erniedrigt ist, bleiben FSH- und LH-Spie-

gel unverändert (Santen et al., 1977a und 1982a). Bei gleichzeitiger Glukokortikoidsubstitution sinkt die ACTH-Ausschüttung zwar ab, doch treten ACTH-Plasmakonzentrationen unterhalb des Normbereiches nicht auf (Santen et al., 1977c; Wells et al., 1978). Der Prolaktinspiegel wird ebenfalls nicht beeinflußt (Santen et al., 1977a und 1982a). Lediglich die TSH-Sekretion steigt nach mehrwöchiger Aminoglutethimidapplikation an. Parallel mit einer Senkung des Thyroxinspiegels um 18% verdoppelt sich die TSH-Sekretion während der ersten 16 Therapiewochen. In den folgenden Wochen steigt der TSH-Spiegel weiter an, wodurch sich die Thyroxinplasmakonzentration wieder normalisiert (Santen et al., 1977a). Pittman und Brown (1966) beschrieben eine verminderte Jodidaufnahme der Schilddrüse unter Aminoglutethimidgabe. Die auf diese Weise gehemmte Thyroxinsynthese bedingt regulatorisch eine Steigerung der TSH-Sekretion. Unter den therapeutisch verwendeten Aminoglutethimiddosen ist die Inhibition der Thyroxinsynthese allerdings gering. Eine Hypothyreose tritt selten auf (Santen et al., 1977a; Wells et al., 1978).

2.4.3.2. Zentrale Wirkungen des Aminoglutethimids

Neben den beschriebenen peripheren Effekten treten unter Aminoglutethimid auch zentralnervöse Effekte auf. Eine Dosierung von 1000 mg Aminoglutethimid/Tag p.o. führt beim Menschen in etwa einem Drittel der Fälle zu Lethargie, Ataxie und Schwindel (Wells et al., 1978). Diese Wirkungen sind dosisabhängig und unterliegen einer Toleranzentwicklung (Santen, 1981; Santen et al., 1982a). Vermutlich ist die Toleranzentwicklung auf die Zunahme der Aktivität der am eigenen Metabolismus beteiligten Enzyme zurückzuführen (Santen et al., 1982a). Ähnlich der bei Barbituraten auftretenden Enzyminduktion in der Leber, die bei Barbituraten für die Toleranzentwicklung wesentlich ist, tritt eine Induktion hepatischer Enzyme auch unter Aminoglutethimidgabe auf (Corkery et al., 1982).

2.4.4. Wirkung des Aminoglutethimids auf das Mammakarzinom

Wie Studien an nicht selektierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom gezeigt haben, kann eine chirurgische Adrenalektomie eine komplette oder partielle Tumorregression in 30-40% der Fälle bewirken (siehe 1.2.3.3.). Zwei Drittel der Patientinnen profitieren jedoch nicht von diesem irreversiblen und mit einer relativ hohen Letalität belasteten Eingriff. Als die hemmende Wirkung des Aminoglutethimids auf die Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde bekannt wurde, war die Möglichkeit gegeben, medikamentös einen der chirurgischen Adrenalektomie vergleichbaren Hormonstatus zu schaffen, der reversibel war, falls keine Tumorregression eintrat. Santen und Samojlik (1979), Santen und Wells (1980) und Santen et al. (1981) zeigten, daß bei postmenopausalen Patientinnen Aminoglutethimid in Kombination mit einer Hydrocortisonsubstitutionsdosis den Östrogenspiegel in gleichem Maße senkt wie eine chirurgische Adrenalektomie. Im Unterschied zur Adrenalektomie bleibt jedoch die Testosteronsynthese weitgehend erhalten. Da Mammakarzinome teilweise auf Androgengabe mit einer Tumorregression reagieren, könnte sich der erhaltene Testosteronspiegel im Plasma zusätzlich günstig auf den Therapieerfolg auswirken (Samojlik et al., 1982).

Unter einer Aminoglutethimid-Therapie in Kombination mit einer Glukokortikoidsubstitution tritt bei 25-50% der postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine komplette oder partielle Tumorregression auf (Zusammenstellung der Studien bei Kaye et al., 1981). Selbst Patientinnen, die wegen der Schwere ihrer Erkrankung für eine chirurgische Adrenalektomie nicht mehr in Frage kommen, zeigen unter Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie in 25% einen objektiven Therapieerfolg (Misbin, 1977). Werden nur ER-positive, postmenopausale Patientinnen behandelt, steigt die Erfolgsrate auf 50-70% an (Santen et al., 1981 und 1982a).

Die Remissionsdauer beträgt bei kompletter Tumorregression durchschnittlich 30 Monate, bei partieller Tumorregression dagegen nur 14 Monate (Santen et al., 1982a). Nimmt man alle objektiven Regressionen zusammen, hält der Therapieerfolg etwa 17 Monate an (Santen et al., 1981).

Im Vergleich zu Haut- und Lungenmetastasen sprechen Weichteil- und Knochenmetastasen eher auf eine Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie an (Smith et al., 1978; Harvey et al., 1979; Santen et al., 1982a). Der Prozentsatz der objektiven Knochenmetastasenregression scheint dabei größer zu sein als unter Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen (Lipton et al., 1982; Smith et al., 1982). Eine zusätzliche subjektive Linderung der Knochenschmerzen trotz nicht nachweisbarer objektiver Regression der Knochenmetastasen tritt bei einer Reihe weiterer Patientinnen auf (Smith et al., 1982). Lebermetastasen dagegen verhalten sich weitgehend therapieresistent (Smith et al., 1978; Harvey et al., 1979).

Vergleicht man die Hormonspiegel der auf eine kombinierte Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie reagierenden postmenopausalen Patientinnen mit den Hormonspiegeln der therapieresistenten Frauen, so zeigt sich, daß die Östrogenspiegel im Plasma und im Urin und der Aromatisationsindex ($Androstendion_{Plasma}/Östron_{Plasma}$) gleich sind (Santen et al., 1982a). Kein Unterschied läßt sich auch im DHEA-S Plasmaspiegel nachweisen (Smith et al., 1978; Mason et al., 1980).

Voraussagen über den objektiven Therapieerfolg einer Aminoglutethimid-Therapie in Kombination mit einer Glukokortikoidsubstitution scheinen bei postmenopausalen Frauen durch das Tumorwachstumsverhalten unter früher durchgeführten endokrinen Therapien und durch die Bestimmung des Östrogenrezeptors im Tumorgewebe möglich zu sein (Smith et al., 1978; Wells et al., 1978; Lawrence et al., 1980). Bei ER-negativen Tumoren und bei früheren erfolglosen Therapien sind Tumorregressionen unter Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie aber dennoch nicht ausgeschlossen.

Korreliert der Östrogenrezeptor mit dem Therapieerfolg, so besteht aber keine Korrelation zwischen der Rezeptorkonzentration und der Remissionsdauer (Lawrence et al., 1980).

Während Aminoglutethimid in einer Kombination mit einer Glukokortikoidsubstitution bei postmenopausalen Patientinnen gute Erfolge erzielt, scheinen prämenopausale Patientinnen von dieser Therapie nicht zu profitieren. In den kleinen bisher untersuchten Gruppen konnte bei keiner prämenopausalen Patientin eine komplette oder partielle Tumorregression erreicht werden (Harris et al., 1982; Smith et al., 1982).

Nebenwirkungen treten unter einer Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie in bis zu 75% der Fälle auf. Es handelt sich um zentralnervöse Begleiterscheinungen (siehe Abschnitt 2.4.3.2.), Hautausschlag, Fieber, Übelkeit, in geringem Maße auch Leukopenie, Thrombopenie, Pancytopenie und Struma. Bei der Mehrzahl der Patientinnen sind die Nebenwirkungen nur vorübergehend nachweisbar, zwingen aber bei 5-10% doch zum Absetzen der Therapie (Lawrence et al., 1978; Smith et al., 1978; Wells et al., 1978; Harvey et al., 1979; Santen, 1981; Santen et al., 1982a; Smith et al., 1982).

2.5. Tamoxifen

Das 1963 synthetisierte Antiöstrogen Tamoxifen (Harper und Walpole, 1966) hat in zunehmendem Maße Eingang in die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms gefunden. Es erschien aussichtsreich, Antiöstrogene in der Behandlung des Mammakarzinoms einzusetzen, wußte man doch aus einer Reihe von Beobachtungen und experimentellen Befunden, daß Mammakarzinome östrogenabhängig sein können. Blockieren Antiöstrogene die Wirksamkeit der Östrogene, so sind ähnliche therapeutische Erfolge zu erwarten wie unter chirurgisch-ablativen endokrinen Therapien. Ziel der Antiöstrogentherapie ist eine medikamentöse Kontrolle des Karzinomwachstums, die bei geringer Toxizität an die Stelle der mit erheblichen Nebenwirkun-

gen und Gefahren verbundenen chirurgisch-ablativen oder hochdosierten additiven Hormontherapien (z.B. Östradiol) tritt.

2.5.1. Pharmakologie des Tamoxifens

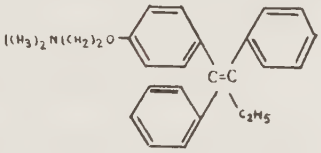
Tamoxifen (1-(p-ß-Dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en) ist ein Triphenyläthylenderivat. Nur das trans-Isomer wirkt östrogenantagonistisch, während das entsprechende cis-Isomer nur östrogene Eigenschaften aufweist (Harper und Walpole, 1967). Wie Harper und Walpole (1966) vermuten, scheint es ein allgemein gültiges Prinzip zu sein, daß cis-Isomere innerhalb der Reihe der Triphenyläthylene nahezu reine Östrogenagonisten sind, wohingegen die entsprechenden trans-Isomere antiöstrogene Aktivität besitzen können.

Bei oraler Gabe wird Tamoxifen resorbiert. Die sich anschließende Verteilung auf die einzelnen Kompartimente des Organismus differiert stark. Während nach einer Einzeldosis radioaktiv markierten Tamoxifens bei graviden Ratten die höchste Aktivität im Ovar gemessen wird, ist bei Patientinnen mit Menorrhagien die meßbare Aktivität im Endometrium doppelt so hoch wie im Serum (Fromson und Sharp, 1974; Major et al., 1976).

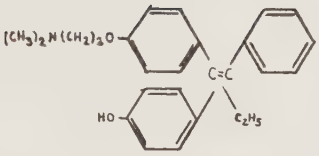
Tamoxifen wird bei Nagetieren, Hunden und Affen überwiegend durch Monohydroxylierung am aromatischen Ringsystem und Glucuronidierung des so entstandenen Monohydroxytamoxifens metabolisiert und anschließend bilär ausgeschieden (Fromson et al., 1973a). Auch beim Menschen ist Monohydroxytamoxifen als Metabolit des Tamoxifens nachgewiesen worden (Fromson et al., 1973b). Neueren Untersuchungen zufolge ist der Spiegel von Monohydroxytamoxifen im menschlichen Serum aber sehr gering (Daniel et al., 1979; Adam et al., 1980). Wie Adam et al. (1979) zeigen konnten, ist nicht Monohydroxytamoxifen, sondern N-Desmethyl-Tamoxifen der Hauptmetabolit im menschlichen Serum. Es wird vermutet, daß 4-Hydroxy-Tamoxifen rasch glucuronidiert und bilär ausgeschieden wird, N-Desmethyl-Tamoxifen aber nur langsam glucuronidiert werden kann

und eventuell vor der Exkretion noch weiter metabolisiert werden muß. N-Desmethyl-Tamoxifen sei deshalb in relativ hoher Konzentration nachweisbar (Adam et al., 1980). Die Strukturformeln von Tamoxifen, 4-Hydroxy-Tamoxifen und N-Desmethyl-Tamoxifen sind in Abb.5 dargestellt.

Tamoxifen



4-Hydroxy-Tamoxifen



N-Desmethyl-Tamoxifen

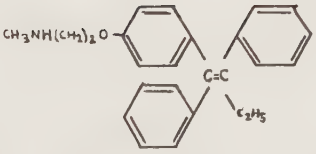


Abb.5 Strukturformeln von Tamoxifen, 4-Hydroxy-Tamoxifen und N-Desmethyl-Tamoxifen (Wakeling und Slater, 1980).

Die Tamoxifenmetaboliten 4-Hydroxy-Tamoxifen und N-Desmethyl-Tamoxifen sind antiöstrogen wirksam, wobei 4-Hydroxy-Tamoxifen am Rattenuterus sogar ein stärkerer Östrogenantagonist ist als Tamoxifen selbst (Jordan et al., 1978a; Wakeling und Slater, 1980). Da zudem die Halbwertszeit von 4-9 Tagen beim Menschen sehr lang ist (Adam et al., 1980) und bei Hund und Ratte ein enterohepatischer Kreislauf nachgewiesen wurde (Fromson et al., 1973a), muß mit einem Depoteffekt einer einmaligen Dosis gerechnet werden.

2.5.2. Wirkungsmechanismus des Tamoxifens

Wie alle bekannten Antiöstrogene besitzt auch Tamoxifen östrogene Partialaktivitäten, die jedoch geringer sind als die östrogene Aktivität des Östradiols (Nishino, 1979). Diese östrogenen Partialaktivitäten lassen sich an ovariektomierten Versuchstieren nachweisen. In Anwesenheit von Östrogenen aber verhindert Tamoxifen die volle Ausprägung der Östrogeneffekte. Es kommt infolge der Tamoxifen-bedingten DNA-Aktivierung zu östrogenen Frühwirkungen wie der Synthese des cytoplasmatischen Progesteronrezeptors, wohingegen Späteffekte, wie DNA-Anhäufung und Zellteilung, gehemmt sind (Jordan, 1979). Um den Mechanismus der Tamoxifenwirkung und den Wirkungsmechanismus der Antiöstrogene allgemein zu beschreiben, sind einige Hypothesen aufgestellt worden, doch gibt es bisher kein einheitliches Konzept, das die antiöstrogene Wirkung erklären könnte.

Tamoxifen wird ebenso wie Östradiol an den cytoplasmatischen Östrogenrezeptor gebunden (Capony und Rochefort, 1978). Der resultierende Tamoxifen-Rezeptor-Komplex erfährt anschließend eine Translokation in den Zellkern (Koseki et al., 1977), was zu einer DNA-Aktivierung führt. Somit scheinen die formalen Wirkungsmechanismen von Tamoxifen und Östradiol weitgehend identisch zu sein, doch gibt es eine Reihe quantitativer Unterschiede, die möglicherweise für die östrogene bzw. antiöstrogene Wirkung verantwortlich sind.

Ursprünglich ging man davon aus, daß Antiöstrogene östrogene Wirkungen hemmen, da sie mit Östrogenen um die Bindungsstellen am Östrogenrezeptor konkurrieren und damit Östrogene vom Rezeptor verdrängen (Korenman, 1970). Tamoxifen wird in vitro wie in vivo an den Östrogenrezeptor gebunden (Jordan et al., 1978b; Jordan und Naylor, 1979) und ist dabei in vitro sogar in der Lage, bereits rezeptorgebundenes Östradiol aus seiner Bindung freizusetzen (Jordan und Koerner, 1975). Die Affinität von Tamoxifen zum Rezeptor ist jedoch im Vergleich zu Östradiol wesentlich geringer (Zusammenstellung der Gleichgewichts- und Geschwindigkeitskonstanten bei Nishino, 1979). Es kommt zu einer vorzeitigen Lösung aus dem Rezeptorkomplex, die die antiöstrogene Wirkung erklären soll (Jordan et al., 1978b). Gegen die Vorstellung von Antiöstrogenen als Verbindungen mit geringer Rezeptoraffinität spricht, daß in hohen Dosierungen Antiöstrogene mit geringer Rezeptoraffinität wie Östriol eine dem Östradiol vergleichbare Wirkung am Rattenuterus erzielen können (Erikson, 1977; Clark et al., 1977), wohingegen dies mit Tamoxifen nicht zu erreichen ist (Jordan et al., 1978b; Jordan, 1976). Zudem sind Antiöstrogene mit hoher Rezeptoraffinität bekannt. 4-Hydroxy-Tamoxifen gleicht in seiner Rezeptorkinetik eher dem Östradiol, ist aber am Rattenuterus ein stärkeres Antiöstrogen als Tamoxifen (Jordan et al., 1978b; Kurl und Morris, 1978; Nicholson et al., 1979; Dix und Jordan, 1980; Wakeling und Slater 1980).

Ob Tamoxifen Östradiol tatsächlich direkt aus seiner Rezeptorbindung verdrängt oder aber an einer anderen Stelle des Rezeptors gebunden wird, ist umstritten. Nach Rochefort und Capony (1977) ist die Affinität der Antiöstrogene zum Östrogenrezeptor wesentlich höher, wenn sie direkt und nicht unter Kompetitionsbedingungen gemessen wird. Dies wäre ein Hinweis für eine nicht-kompetitive Wechselwirkung. Hinzu kommt, daß bei einer Analyse der Östrogenrezeptoren durch Fraktionierung mittels Zuckerdichtegradienten keine 8-S Sedimentationskonstante des Tamoxifen-Rezeptorkomplexes nachgewiesen werden konnte, die für den Östradiol-Rezeptorkomplex vor der Konformationsänderung typisch ist (Jordan, 1976). Auf der anderen

Seite bleibt die Integrität des 8-S Östradiol-Rezeptorkomplexes auch in Anwesenheit von Tamoxifen erhalten. Eine Dissoziation in Untereinheiten erfolgt nicht (Jordan et al., 1978b).

Im Anschluß an die Bildung des Östradiol-Rezeptorkomplexes erfolgt die Translokation des Komplexes in den Kern. Da nukleäre Östrogenrezeptoren nach Tamoxifengabe nachgewiesen wurden, erscheint es unwahrscheinlich, daß Tamoxifen die Translokation hemmt (Koseki et al., 1977).

Wie Austauschversuche mit nukleär-gebundenem (^{3}H)-Östradiol zeigen konnten, wird der Östradiol-Rezeptorkomplex an zwei distinkten Akzeptorstellen gebunden (Giannopoulos und Gorski, 1971). Östrogene Späteffekte sollen erst nach Besetzung beider Akzeptorstellen ausgelöst werden. Triphenyläthylene besetzen jedoch nur eine der beiden Akzeptorstellen, wodurch sich das Zustandekommen der östrogenen Frühwirkungen bei Hemmung östrogener Späteffekte erklären ließe (Ruh und Baudendistel, 1977). Ungeklärt bleibt allerdings, warum östrogene Späteffekte nur gehemmt werden, wenn Tamoxifen in Konkurrenz zu Östradiol tritt. Tamoxifen allein wirkt jedoch als komplettes, wenn auch schwaches Östrogen (Jordan, 1975).

Der überwiegende Teil der nukleären Rezeptoren ist 6 Stunden nach einer Östrogenapplikation nicht mehr nachweisbar. Wie McGuire (1982a) annimmt,ist die Verminderung der nukleären Östrogenrezeptorkonzentration Voraussetzung für die östrogene Wirkung. Es wäre denkbar, daß es zwar zu einer Abspaltung der nachweisbaren Bindungsstelle kommt, der restliche Rezeptor jedoch im Kern verbleibt. Ein derartiges Rezeptormolekül, dem die Östradiolbindungsstelle fehlt, ist durch (^{3}H)-Östradiolbindungsassays nicht mehr nachweisbar. Im Kern könnte der verbleibende Rezeptoranteil als Aktivator von Promotorgenen wirken oder aber durch Konformationsänderung enzymatische Aktivität besitzen, die z.B. die DNA-Methylierung beeinflußt (McGuire, 1982a). Da unter Tamoxifen intranukleäre Bindungsstellen nicht nur über Stunden, sondern über mehrere Tage hin

nachweisbar sind (Koseki et al., 1977), könnte Tamoxifen die Abspaltung der Bindungsstelle vom Rezeptor hemmen und damit die Rezeptoraktivierung im Kern verhindern (McGuire, 1982a).

Das Zytostatikum Actinomycin verlängert wie Tamoxifen die nukleäre Retentionszeit des Östrogenrezeptors, blockiert aber gleichzeitig auch die RNA- und Proteinsynthese. Entgegen den Vermutungen ist die Inhibition der Proteinsynthese nicht von der verlängerten Rezeptorretentionszeit abhängig. Cordycepin und Cycloheximid beeinflussen nur die RNA- und Proteinsynthese, aber nicht die Retentionszeit des Rezeptors im Kern. Antiöstrogene wiederum verlängern zwar die nukleäre Rezeptorretentionszeit, hemmen aber im Gegensatz zu Actinomycin die Proteinsynthese nicht (Mc Guire, 1982a).
Es bleibt daher offen, ob die verlängerte Rezeptorretentionszeit Ausdruck einer verminderten Rezeptoraktivierung im Kern ist. Das Beispiel der Rezeptorkinetik unter 4-Hydroxy-Tamoxifen scheint dies zu verneinen. Wie Versuche am Rattenuterus zeigen, ist die Rezeptorretentionszeit nach 4-Hydroxy-Tamoxifengabe nicht verlängert, Es kommt aber dennoch nicht zu einem der Östradiolwirkung vergleichbaren DNA-Anstieg (Jordan et al., 1980).

Letztlich scheint die verminderte Rezeptorsynthese, deren Ursache ungeklärt ist, das entscheidende Kriterium für die antiöstrogene Wirkung zu sein. Durch Translokation des Hormon-Rezeptorkomplexes in den Kern nimmt die Östrogenrezeptorkonzentration im Cytoplasma ab. 6 Stunden nach Östradiolapplikation ist das Ausgangsniveau der Rezeptorkonzentration durch Neusynthese aber wieder erreicht (Sarff und Gorski, 1971). Nach Tamoxifenapplikation dagegen bleibt die Rezeptorkonzentration im Cytoplasma längere Zeit erniedrigt (Jordan et al., 1978a). Den Östrogenen wäre damit der Angriffspunkt genommen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß Östradiol, ohne an den Rezeptor gebunden zu sein, direkt in den Zellkern translozieren und dort Antiöstrogene aus der Rezeptorbindung verdrängen kann. Es resultiert eine normale Östrogenwirkung (McGuire, 1982a).

2.5.3. Biologisches Profil des Tamoxifens

Der größte Teil der Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Tamoxifen ist am Uterus von Nagetieren durchgeführt worden, da Myo- und Endometrium einen hohen Gehalt an Östrogenrezeptoren aufweisen und östrogene bzw. antiöstrogene Effekte sich bei kurzem Zellzyklus schnell manifestieren. Tamoxifen wirkt letztlich jedoch auf alle östrogenabhängigen Gewebe ein. Als Antiöstrogen verringert es die Ausprägung der Östrogenwirkungen, hat aber selbst schwache Intrinsikaktivität. Derzeitige Vorstellungen über die Einwirkung von Tamoxifen auf östrogengesteuerte Funktionsabläufe basieren überwiegend auf Experimenten an Ratten.

2.5.3.1. Periphere Wirkungen des Tamoxifens

Am Rattenuterus werden uterotrope Östrogenwirkungen durch Tamoxifen graduell aufgehoben. Es konnte nachgewiesen werden, daß die östrogenbedingte Zunahme des Uterusgewichtes, des RNA- und DNA-Gehaltes und der Mitoserate im Endometrium und die Stimulierung der Progesteronrezeptorsynthese und der Synthese der sog. "induced proteins" vermindert sind (Skidmore et al., 1972; Milgrom et al., 1973; Jordan und Koerner, 1975; Katzenellenbogen und Ferguson, 1975; Major et al., 1976; Galand et al., 1978; Jordan et al., 1978b; Jordan und Dix, 1979; Nishino, 1979; Ruh et al., 1979; Kurl und Morris, 1980).

Mit steigenden Östrogendosen nimmt die Sialinsäurekonzentration des Vaginalsekretes bei Maus und Ratte als Ausdruck der Muzifizierung des Vaginalepithels zunächst zu, sinkt aber in höheren Dosisbereichen mit dem Auftreten verhornenden Plattenepithels dosisabhängig ab. Tamoxifen vermag die Abnahme der Sialinsäurekonzentration unter Östradiol zum Teil aufzuheben. Wird Tamoxifen ovariektomierten Tieren appliziert, läßt sich eine Abnahme der Sialinsäurekonzentration als Folge der östrogenen Partialwirkung beobachten (Nishino, 1979).

An der Mamma ovariektomierter adulter Ratten zeigt Tamoxifen östrogene Partialaktivität. Es kommt zu einem Anstieg der DNA-Konzentration im Parenchym, zu einer mäßigen duktulären Proliferation der Milchgänge und einer Bindegewebsvermehrung. Als potentes Antiöstrogen supprimiert Tamoxifen die östrogeninduzierte Proliferation der Milchgänge und die DNA-Zunahme im Drüsenparenchym der Mamma vollständig. Durch eine Kombination von Östrogenen und Gestagenen induzierte tubuloalveoläre Strukturen der Mamma werden dagegen durch Tamoxifen nur graduell gehemmt. Es entwickeln sich kleine isoliert stehende Parenchyminseln. Tubuläre Drüsenanteile treten stärker in den Vordergrund (Götze, 1981).

Erhalten männliche orchiektomierte Ratten neben Östrogenen auch Tamoxifen, ist die Stimulierung des fibromuskulären Gewebes in Samenblase, Nebenhoden und Samenleiter durch Östrogene signifikant vermindert (Nishino, 1979).

In vitro kann Tamoxifen die Hormonsynthese des Ovarialgewebes beeinflussen. Tamoxifen hemmt dabei sowohl die Östradiolsynthese aus ^{14}C-Pregnenolon, ^{3}H-DHEA und ^{14}C-Androstandion als auch die FSH-stimulierte Östradiolsynthese aus ^{3}H-Androstandion (in vitro) in den Ovarien gravider Ratten (Watson und Alam, 1976; Watson und Howson, 1977). Watson und Howson (1977) nehmen an, daß die Ursache der Synthesestörung eine durch Tamoxifen bedingte Inhibition des Aromatasesystems ist. Wird nun die Östrogenausschüttung in der Präimplantationsphase unterdrückt, während Progesteron- und LH-Spiegel im Normbereich liegen, verzögert sich die Implantation der Blastozyste (O'Grady et al., 1974; Watson et al., 1975; Watson und Alam, 1976), da östrogenvermittelte Veränderungen an der Blastozystenoberfläche unterbleiben (Bloxham et al., 1975; Bloxham und Pugh, 1977). Tamoxifen wirkt damit fertilitätshemmend.

Mammakarzinome tragende Ratten und postmenopausale Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, zeigen keine veränderten Östradiol-Plasmaspiegel (Nicholson und Golder,

1975a; Golder et al., 1976).

2.5.3.2. Zentrale Wirkungen des Tamoxifens

Tamoxifen passiert die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht. Durch Unterbrechung des positiven Rückkopplungseffektes der Östrogene hemmt Tamoxifen die Ovulation bei Hamster und Ratte (Labhsetwar, 1970; Mc Donald, 1973). Nach Untersuchungen von Billard und Mc Donald (1973) scheint der Wirkungsort in der Eminentia mediana oder im Hypophysenvorderlappen zu liegen, da Tamoxifen nur nach Implantation in diese Regionen antiovulatorisch wirkt, nicht aber nach Implantation in die Area praeoptica.

Eine östrogene Partialaktivität des Tamoxifens ist auch zentral nachweisbar. Tamoxifen allein erhöht die Laufaktivität ovariektomierter Ratten, wenngleich dieser Effekt auch wesentlich geringer ist als unter Östradiolapplikation. Wird Tamoxifen aber gemeinsam mit Östradiol gegeben, läßt sich als Ausdruck der antiöstrogenen Wirkung keine Steigerung der Laufaktivität nachweisen (Nishino, 1979).

2.5.4. Wirkung des Tamoxifens auf das Mammakarzinom

Die ersten klinischen Studien mit Tamoxifen zur medikamentösen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms stammen aus dem Jahre 1969 (in Patterson und Battersby, 1980). In einer Reihe weiterer klinischer Studien ließ sich ein objektiver Therapieerfolg in 25-60% der postmenopausalen Patientinnen nachweisen. 7-18% der postmenopausalen Patientinnen zeigten eine komplette Remission, die wenige Monate bis einige Jahre anhielt. Viszerale Metastasen sprachen dabei schlechter auf die Tamoxifentherapie an als Metastasen anderer Lokalisation (Heel et al., 1978).

Die einzelnen Studien lassen sich nur schwer miteinander

vergleichen. Neuere Therapiestudien erzielen eine komplette oder partielle Tumorregression bei 30-50% der postmenopausalen Patientinnen. Die Remissionsdauer beträgt durchschnittlich 16-21 Monate (Pearson et al., 1982; Smith et al., 1982)

Wie für andere Hormontherapien des Mammakarzinoms so gilt auch für die Tamoxifentherapie, daß die Erfolgschancen steigen, wenn sich Hormonrezeptoren im Tumorgewebe nachweisen lassen. Jordan und Jaspan (1976) konnten zeigen, daß die Remissionsrate mit dem Gehalt an Östrogenrezeptoren positiv korreliert. In den meisten Studien sprechen circa 60% der ER-positiven Tumoren im Vergleich zu 0% der ER-negativen Tumoren auf eine Tamoxifentherapie an (Zusammenstellung einiger Studien bei Heel et al., 1978). Allerdings sind auch Studien bekannt, die über gute Erfolge auch bei ER-negativen Tumoren berichten (Brule, 1976).

Vermutete Lippman (1975), Tamoxifen würde auch an die im Vergleich zu Östrogenrezeptoren wesentlich unspezifischeren Androgenrezeptoren gebunden und auf diese Weise das Tumorwachstum hemmen, so erwies sich die Affinität von Tamoxifen zum Androgenrezeptor in neueren Untersuchungen als vernachlässigbar gering (Funder, 1979; Ip et al., 1980).

Von größerer Bedeutung als der Androgenrezeptor ist vielmehr der Progesteronrezeptor, da Tamoxifen doppelt so häufig Erfolge erzielt, wenn die Tumoren nicht nur ER-positiv, sondern auch PgR-positiv sind (McGuire et al., 1978)

Neben dem Rezeptorstatus hat auch das Alter der Patientinnen Einfluß auf den Therapieerfolg. Patientinnen, deren Menopause schon länger als 5 Jahre zurückliegt, profitieren häufiger von einer Tamoxifentherapie als Patientinnen, deren Menopause kürzere Zeit zurückliegt (Mouridsen et al., 1978).

Liegen zur Tamoxifentherapie postmenopausaler Patientinnen

viele klinische Studien vor, so sind Untersuchungen bei prämenopausalen Patientinnen weniger zahlreich. Pritchard et al. (1980) fanden eine komplette oder partielle Tumorregression bei 32% der prämenopausalen Patientinnen. Komplette Regressionen traten bei 9% der Patientinnen auf. Im Gegensatz zu dem erzielten Therapieerfolg bei 8 von 18 ER- oder PgR-positiven Tumoren trat bei keinem der ER-negativen Tumoren ein objektiver Therapieerfolg ein. Eine Korrelation des Therapieerfolges zum Alter der Patientinnen konnte nicht nachgewiesen werden.

Interessanterweise tritt eine Tumorregression bei prämenopausalen Frauen auch auf, wenn die Menstruation nicht unterdrückt ist (Manni et al., 1976). Da nach einer Tamoxifentherapie eine weitere Tumorregression durch eine Ovariektomie möglich ist, scheint eine vollständige Hemmung der Östrogenwirkung für eine Tumorregression nicht notwendig zu sein (Manni und Pearson, 1980). Für diese Vermutung spricht auch, daß nach einer zunächst erfolgreichen Ovariektomie eine erneute Tumorprogression durch eine Adrenalektomie behandelt werden kann. In welcher Reihenfolge diese drei einander ergänzenden Therapieformen eingesetzt werden, scheint dabei keine große Rolle zu spielen. Eine Adrenalektomie kann auch bei prämenopausalen Frauen erfolgreich sein (Yonemoto et al., 1977), ebenso wie Tamoxifen auch bei postmenopausalen Frauen eine vergleichbare Tumorregression bewirken kann.

In Abhängigkeit vom Menopausenstatus werden die Hormonspiegel im Plasma durch Tamoxifen unterschiedlich beeinflußt. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, daß die Anti-Tumor-Wirkung des Tamoxifens auf der Hormonrezeptorebene und nicht auf der Hormonsyntheseebene vermittelt wird. Postmenopausal hat Tamoxifen keinen Einfluß auf den Östradiol- und Prolaktinspiegel im Plasma, während LH und FSH geringfügig absinken (Golder et al., 1976; Manni et al., 1981). Prämenopausal dagegen steigt die Östradiolkonzentration im Plasma merklich an, wogegen die Prolaktinkonzentration im

Plasma absinkt. Bleibt der LH-Spiegel unbeeinflußt, so ändert sich der FSH-Spiegel nur geringfügig (Groom und Griffiths, 1976; Manni et al., 1979; Manni und Pearson, 1980).

Vergleicht man die Tamoxifentherapie mit einer Zytostatikakombinationstherapie (Adriamycin-Cyclophosphamid-Fluoruracil-Vincristin), so gleichen sich die Erfolgsraten beider Therapien bei älteren postmenopausalen Patientinnen weitgehend (9/22 versus 6/12), wogegen bei Frauen, deren Menopause weniger als 5 Jahre zurückliegt, die Tamoxifentherapie unterlegen zu sein scheint (0/4 versus 5/9) (Priestman et al., 1977). Es gilt jedoch zu bedenken, daß Frauen, die vor 1-4 Jahren zum letzten Mal menstruierten, die niedrigste Hormonrezeptorkonzentration im Tumor aufweisen (Kiang und Kennedy, 1977).

Was die Tamoxifentherapie anderen endokrinen Therapien gegenüber auszeichnet, ist das seltene Auftreten von Nebenwirkungen, die zudem nur in wenigen Fällen zur Beendigung der Therapie Anlaß geben (Zusammenstellung bei Mouridsen et al., 1978). Es handelt sich überwiegend um Müdigkeit, Übelkeit, Hitzewallungen und eine vorübergehende Thrombocytopenie. Eine Hyperkalzämie findet sich gehäuft bei Patientinnen mit progressiven ossären Metastasen (Ingle et al., 1981). Eine Retinopathie tritt nur nach chronischer Überdosierung auf (Kaiser-Kupfer und Lippman, 1978). Tamoxifen gehört daher zu den endokrinen Therapien der ersten Wahl. Dennoch kann Tamoxifen in sehr seltenen Fällen auch lebensgefährliche Nebenwirkungen hervorrufen. Zu diesen gefährlichen Wirkungen gehört die initiale Exazerbation der Tumorerkrankung, der sogenannte "flare" (Harvey et al., 1982; Lipton et al., 1982).

2.6. Östrogene

Östrogene spielen eine bedeutende Rolle für das Tumorwachs-

tum des Mammakarzinoms. Menschliche Tumorzellkulturen und Rattentumoren können durch Östrogene stimuliert werden (McGuire et al., 1974; Leung et al., 1975; Bradley et al., 1976; Lippman et al., 1976a; Lippman et al., 1977; Leung, 1978). Ebenso ist aber auch eine Tumorregression möglich (Nathanson, 1952; Kennedy, 1962; Stoll, 1969d). Die jeweilige Wirkung auf den Tumor scheint von der Dosis abhängig zu sein. Während niedrige Östrogendosen in vitro das Tumorwachstum fördern, haben hohe Dosen eine hemmende Wirkung (Lippman et al.,1976 a; Lippman et al., 1977). Pharmakologische Östrogendosen werden deshalb in der endokrinen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eingesetzt.

Die unterschiedlichen Wirkungen hoher und niedriger Östrogendosen zeigen sich auch an der normalen Brustdrüse. An ovariektomierten Ratten induziert eine alleinige Östrogengabe vornehmlich ductuläres Wachstum, eine Östrogen-Progesteron-Gabe dagegen tubulo-alveoläres Wachstum (Benson et al., 1959). Unphysiologisch hohe Östrogendosen können bis zu einem gewissen Grad ebenfalls ein tubulo-alveoläres Milchdrüsenwachstum hervorrufen, doch wird das Drüsengewebe irregulär aufgebaut und von zystisch degenerierten Alveolen durchsetzt (Folley, 1956; Meites, 1959).

Hohe Östrogendosen bewirken bei circa 30% der postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine objektive Tumorregression, die durchschnittlich 16 Monate anhält (Stoll, 1969d; Stewart, et al., 1980; Ingle et al., 1981). Tritt danach eine Tumorprogression ein, so kann das Absetzen der Östrogentherapie zu einer weiteren 10-monatigen Tumorregression bei 30% der vorher von der Östrogentherapie profitierenden Patientinnen führen (Stoll, 1969d). Über Erfolge bei prämenopausalen Frauen ist mehrfach berichtet worden (Nathanson, 1952; Kennedy, 1962).

Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Menstruationsstörungen und psychische Veränderungen treten unter der hochdosierten Östrogentherapie relativ häufig auf. Das

Thromboembolierisiko ist erhöht. Zudem können sich Diabetes mellitus, Hypertonus und Herzinsuffizienz verschlechtern (Stoll, 1969d; Neumann und Schenk, 1977). Wie bei der Tamoxifentherapie, so ist auch bei einer hochdosierten Östrogentherapie eine Tumorexazerbation möglich (Stoll, 1969d).

3. Die thymusaplastische Nacktmaus

Um im Tierversuch die Wirkung verschiedener Therapieregime auf das Tumorwachstum zu untersuchen, stehen einige Versuchsmodelle zur Verfügung. Sie reichen von der Verwendung von Spontantiertumoren über eine Tumorinduktion bis zur Xenotransplantation menschlichen Tumorgewebes auf immunsuppressiv behandelte Tiere. Seit etwas mehr als einem Jahrzehnt haben sich mit der Einführung der thymusaplastischen Nacktmaus in die Krebsforschung neue Perspektiven eröffnet. Eine ausführliche Beschreibung dieses Versuchstieres findet sich bei Fortmeyer (1981).

Homozygote Tiere dieser 1966 von Flanagan erstmals eingehend beschriebenen Spontanmutante nu der Laboratoriumsmaus zeichnen sich durch zwei miteinander untrennbar verbundene Besonderheiten aus. Sie erscheinen trotz normaler Anzahl funktionsfähiger Haarfollikel nackt, da eine anomale Kreatinisierung des Haarschaftes zum Abbrechen des Haarschaftes unmittelbar an der Hautoberfläche führt (Flanagan, 1966). Damit verbunden ist das Fehlen funktioneller T-Lymphozyten (Raff und Wortis, 1970), wodurch es möglich ist, menschliches Tumorgewebe erfolgreich auf nu/nu-Mäuse zu transplantieren, ohne die Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie und deren mögliche Interferenz mit den zu untersuchenden Tumortherapien in Kauf nehmen zu müssen.

Nu/nu-Mäuse weisen im peripheren Blut eine ausgeprägte Leukopenie und Lymphopenie auf (Pantelouris, 1968; Dolenska et al., 1978). In den Lymphknoten sind die Primärknoten kleiner und weniger zahlreich. Die Parakortikalzone des Lymphknotens

ist lymphozytär verarmt, wogegen die Rindenzone annähernd normal erscheint (De Sousa et al., 1969 und 1974; Tamaoki und Esaki, 1974). Vom zweiten Lebensmonat an finden sich auch in der Umgebung der zentralen Arteriole der Milz nur wenige Lymphozyten. Keimzentren werden in der Milz nicht ausgebildet (De Sousa et al., 1969).

Die Veränderungen des Immunsystems beruhen auf zwei Faktoren. Zum einen ist die Hämatopoese des Knochenmarks durch defekte Stammzellen vermindert (Zipori und Trainin, 1973; Dolenska et al., 1978). Zum anderen unterbleibt die Prägung der "pre-T-cells" im Thymusrudiment (Loor und Roelants, 1974 und 1975; Sato et al., 1976). Die allgemein übliche Bezeichnung der Nacktmaus als thymusaplastisch ist insofern nicht korrekt, als der Thymus nicht völlig fehlt. Vielmehr ist bei nu/nu-Mäusen ein Thymusrudiment vorhanden (Wortis et al., 1971; Cordier, 1974a und 1974b; Groscurth et al., 1974; Hair, 1974; Holub et al., 1975). Die thymusspezifischen Epithelien scheinen aber mit Ausnahme eines lymphatischen Rudiments keine Verbindung zum Mesenchym zu haben (Holub et al., 1978), was einer funktionellen Thymusaplasie entspricht.

Infolge der fehlenden T-Lymphozytenprägung ist sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunabwehr gestört. Wie sich durch Versuche nach experimenteller Ergänzung von T-Lymphozyten nachweisen ließ, sind die B-Lymphozyten selbst zwar normal ausgebildet (Rygaard, 1981), doch führt die fehlende Kooperation der B-Lymphozyten mit thymusabhängigen Helfer- und Suppressor-Zellen zu einer veränderten humoralen Immunantwort (Fortmeyer, 1981). Rygaard (1973) sowie Bloemmen und Eyssen (1973) weisen in diesem Zusammenhang auf erniedrigte Konzentrationen und eingeschränkte Stimulierbarkeit bestimmter Immunglobulinfraktionen im Serum der Nacktmaus hin.

Mastzellen der Nacktmaus reagieren ebenfalls nicht mehr mit der Bildung spezifischer IgE (Roberts et al., 1982).

Thymustransplantate bewirken die Wiederherstellung der normalen Mastzellfunktionen (Reed et al., 1982). Daß auch Makrophagen nur eingeschränkt wirksam sind, nimmt Kinkred (1979) an, wogegen Versuche von Cheers und Waller (1975) und Lodmell et al. (1982) eher für eine verstärkte Wirksamkeit der Makrophagen sprechen.

Die ersten Transplantationsversuche mit menschlichem Tumormaterial erfolgten 1969 (Rygaard und Povlsen). Weitere Untersuchungen zeigten, daß die nu/nu-Maus unter gewissen Voraussetzungen das menschliche Xenotransplantat nicht abstößt. Wichtige dabei zu berücksichtigende Voraussetzungen sind die Art und die Herkunft der Tumoren. Erfolgreich erwies sich bisher die Übertragung maligner Tumoren, wobei die Angehrate mit dem Anaplasiegrad des Tumors steigt (Ohsawa et al., 1977; Bastert et al., 1981). Eine Transplantation benigner Tumoren ist dagegen wenig aussichtsreich (Ohsawa et al., 1977). Unter den malignen Tumoren gehen maligne Melanome und Adenokarzinome des Colons am besten an (Sordat et al., 1974; Taguchi et al., 1977; Meyama et al., 1977; Reid et al., 1978; Fogh et al., 1982). Mammakarzinome zeigen deutlich schlechtere Angehraten (Shin et al., 1977). Generell ist die Abstoßungsreaktion geringer und das Wachstum des Tumors schneller, wenn das Tumormaterial aus Metastasen oder Zellkulturen und nicht aus Primärtumoren stammt (Kameya et al., 1977; Fogh et al., 1982). Schließlich ist für eine erfolgreiche Transplantation besonders der hormonabhängigen Tumoren das Geschlecht der Tiere von Bedeutung. Einige Mammakarzinome wachsen besser auf weiblichen, andere besser auf männlichen Mäusen (Giovanella und Stehlin, 1974; Taguchi et al., 1977).

4. Aufgabenstellung

In-vivo-Untersuchungen bei Patientinnen und an Karzinogen-induzierten Rattentumoren haben eine günstige Beeinflussung des Mammakarzinomwachstums durch eine Änderung der

physiologischen Hormonbalance nachgewiesen. Damit wurde die Möglichkeit eröffnet, nicht nur neue Therapiekonzepte zu finden, sondern auch die Regulation des Mammakarzinomwachstums besser zu verstehen, um therapeutisch kausal eingreifen zu können. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag in dieser Richtung liefern.

Da klinische Studien im Vergleich zu Tierversuchen weniger standardisiert werden können, ist eine Aussage über die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie schwierig. Versuchsergebnisse, die an Rattentumoren gewonnen werden, sind jedoch nicht ohne weiteres auf menschliche Mammakarzinome übertragbar. In der vorliegenden Arbeit wurden endokrine Therapieformen daher am Nacktmausmodell als quasi in vivo Modell des menschlichen Mammakarzinoms untersucht.

Der Schwerpunkt der Arbeit lag in der Beurteilung der Wirksamkeit der Aminoglutethimidtherapie und dem dafür in Frage kommenden Wirkungsmechanismus. Aminoglutethimid hemmt nicht nur die Steroidhormonsynthese im Ovar und in der Nebennierenrinde, sondern auch in peripheren Geweben. Interessant war unter anderem die von Abul-Hajj (1982) und anderen beschriebene Hemmung der Aromatase im Tumorgewebe. Durch einen Vergleich der Wirksamkeit der Aminoglutethimidtherapie mit der Wirksamkeit anderer endokriner Therapien am selben Tumor sollten Hinweise für den Wirkungsmechanismus der Anti-Tumor-Wirkung des Aminoglutethimids erarbeitet werden. An einem von einer prämenopausalen Patientin und einer postmenopausalen Patientin stammendem Mammakarzinom, das auf Nacktmäuse transplantiert wurde, wurden medikamentös-ablative (Aminoglutethimid, Hydrocortison), chirurgisch-ablative (Ovariektomie, Adrenalektomie), antihormonelle (Tamoxifen) und hormonell additive (Östradiolvalerianat) Therapien sowie Kombinationstherapien rezeptororientiert (ER und PgR) vergleichend untersucht.

5. Material und Methoden

5.1. Tiermaterial und Tierhaltung

Weibliche thymusaplastische Nacktmäuse (NMRI-nu/nu aus der Zucht der Tierversuchsanlage des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main) wurden in klimatisierten Räumen (24-26°C) bei 65% Luftfeuchtigkeit in Luftstromkäfigregalen unter kontrollierten Lichtbedingungen in Gruppen von 6-8 Tieren gehalten. Die Tiere erhielten Standard-Diätfutter Altromin 1414 tpf$^{(R)}$ und Wasser ad libitum. Um das Infektionsrisiko so gering wie möglich zu halten, wurden dem Trinkwasser die in Tab.3 aufgeführten Antibiotika zugesetzt.

Tab.3 Antibiotische Trinkwassertherapie (nach Fortmeyer und Bastert, 1981)

Oxytetracyclin
Ampicillin
Oxacillin
Kaliumsorbat
(mit HCl angesäuert auf einen pH von 2,5)

Einzelheiten der Tierhaltung sind bei Fortmeyer (1981) beschrieben.

5.2. Tumormaterial

Transplantiert wurde menschliches Mammakarzinomgewebe, das primär aus Metastasen stammte und bei Versuchsbeginn bereits mehrere Passagen auf der Nacktmaus durchlaufen hatte. Es wurden unabhängig voneinander zwei Tumoren untersucht, deren Charakteristika in Tab.4 a und 4 b zusammengestellt sind.

Tab.4a Charakteristika des Tumors SE

Geburtsdatum der Patientin	11.7.1940
Menarchealter	14 Jahre
Zahl der Schwangerschaften	1
Begleitkrankheiten	keine
Menopausestatus d. Pat. bei Xenotransplantation	prämenopausal
Alter d. Pat. bei primärer Erkrankung	35 Jahre
Primäre Behandlung / Zeitpunkt	Ablatio mammae li. mit Revision der Axilla, 6/1975
Metastasierung / Zeitpunkt	lokoregionär, 12/1975
Zeitspanne Primärbehandlung-erneute Progression bzw. Metastasierung	6 Monate
Zeitspanne Primärbehandlung-Tod	Patientin lebt
TNM-Klassifikation	T_3 N_0 M_0
Lokalisation und Größe des Primärtumors	li. Mamma, Grenze zwischen oberem äußeren und unterem äußeren Quadranten, circa 6 cm Ø
Herkunft des xenotransplantierten Tumors	lokoregionäres Rezidiv 12/1975

Histologie	
des Primärtumors in der Mamma	ausgedehntes Carcinoma solidum simplex, 6/1975
der Metastase(n)	entdifferenzierte polymorphzellige Karzinommetastase, 12/1975
des passagierten Tumors auf der Nacktmaus	polymorphzelliges medulläres Karzinom
Wachstumsgeschwindigkeit	
des Primärtumors	schnell wachsend
der Metastase(n)	schnell wachsend
des Xenotransplantates auf der Nacktmaus	schnell wachsend
verwendete Tumorpassage	31. Passage
Steroidhormonrezeptormuster	
des Primärtumors	nicht bekannt
der Metastase(n)	ER: 30 fmol/mg Protein PgR: negativ DHTR: 21 fmol/mg Protein
klinisch-medikamentöse Therapie der Patientin	Cyclophosphamid
Zeitpunkt des Ablebens	Patientin lebt

Tab.4b Charakteristika des Tumors BO

Geburtsdatum der Patientin	11.11.1920
Menarchealter	13 Jahre
Zahl der Schwangerschaften	3
Begleitkrankheiten	Diabetes mellitus, Hypertonie
Menopausestatus d. Pat. bei Xenotransplantation	postmenopausal
Alter d. Pat. bei primärer Erkrankung	53 Jahre
Primäre Behandlung / Zeitpunkt	Ablatio mammae re. und Axillarevision, typ. Nachbestrahlung bis 40 Gy, 9/1974
Metastasierung / Zeitpunkt	Hals-Lymphknoten 1975,1977, Lunge, nuchal, li. Mamma, paraaortal, paragastrisch, parailiacal, 1977
Zeitspanne Primärbehandlung-erneute Progression bzw. Metastasierung	9 Monate
Zeitspanne Primärbehandlung-Tod	34 Monate
TNM-Klassifikation	T_1 N_0 M_0

Lokalisation und Größe des Primärtumors in der Mamma	rechts oben außen, circa 1,5 cm Ø
Herkunft des xenotransplantierten Tumors	Halslymphknotenmetastase 6/1977
Histologie	
des Primärtumors	teils solid, teils adenoid wachsendes Mammakarzinom
der Metastase(n)	solid wachsende Metastase
des passagierten Tumors auf der Nacktmaus	medulläres Karzinom
Wachstumsgeschwindigkeit	
des Primärtumors	mäßig schnell bis schnell
der Metastase(n)	mäßig schnell
des Xenotransplantates auf der Nacktmaus	mäßig schnell bis schnell
verwendete Tumorpassage	13. Passage
Steroidhormonrezeptormuster	
des Primärtumors	nicht bekannt
der Metastase(n)	ER: 150 fmol/mg Protein PgR: 25 fmol/mg Protein DHTR: 20 fmol/mg Protein
klinisch medikamentöse Therapie der Patientin	Brunner, VAC, Adriablastin, Holoxan, Medrogeston
Zeitpunkt des Ablebens	7/1977

5.3. Transplantation

Karzinomgewebe wurde auf 43-56 Tage alte (Tumor SE) bzw. 38-51 Tage alte (Tumor BO) Nacktmäuse transplantiert. Entsprechend dem Menopausestatus der jeweiligen Patientin erfolgte die Gewebsübertragung des Tumors SE auf geschlechtsreife weibliche Nacktmäuse und die des Tumors BO auf ovariektomierte Nacktmäuse. Die Ovariektomie wurde eine Woche vor der Transplantation durchgeführt.

Für die Transplantation wurden die Spendertiere durch Genickbruch getötet und die einen Größendurchmesser von maximal circa 0,5 cm aufweisenden Tumoren über einen Hautschnitt entfernt. Das Tumormaterial wurde anschließend in Ringerlösung aufgeschwemmt und in 0,5x5x5 mm große Tumorscheiben zerkleinert. Unter Äthernarkose wurde nach Eröffnung der Haut des Empfängertieres beidseits kaudal der Nierenregion mit Schere und Pinzette eine Tasche nach ventro-kranial gebildet, in die das Tumorgewebe eingeschoben wurde. Der Tumor kam auf diese Weise subkutan in der Region der vorderen Milchleiste zu liegen. Verschlossen wurde die Wunde mit Metallclips, die am 5. Tag nach der Transplantation entfernt wurden. Alle Transplantationen einer Versuchsreihe erfolgten am selben Tag.

5.4. Vorversuch

Um die Verträglichkeit von Aminoglutethimid zu testen, wurden 58 Nacktmäuse randomisiert auf drei Gruppen verteilt, die unterschiedliche Dosen der Substanz erhielten. 11 Tiere bildeten die Kontrollgruppe, denen 0,5 ml Ringerlösung/Tag über eine Magensonde und 0,4 ml physiologische Kochsalzlösung/2 Tage s.c. appliziert wurden. Weitere 24 Tiere erhielten 170 mg Aminoglutethimid/kg/Tag gelöst in 0,5 ml Ringerlösung über eine Magensonde und 40 mg Hydrocortison/kg/2 Tage s.c., während die restlichen 23 Tiere neben derselben Hydrocortisondosis am 1. Tag 1700 mg Aminoglutethimid

/kg, am 2. und 3. Tag 850 mg Aminoglutethimid/kg/Tag und alle folgenden Tage 425 mg Aminoglutethimid/kg/Tag über eine Magensonde erhielten.

Bei Therapiebeginn betrug das Alter der Tiere 10-12 Wochen und ihr Gewicht 20-25 g. Die Therapien wurden 3 Wochen lang durchgeführt und die Überlebensraten der Tiergruppen wöchentlich bestimmt. Zur Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion wurde die DHEA-S Konzentration im Serum mit dem Radioimmunassay Pantex USA, 039 Immuno DHEA-Sulfate ^{-125}J gemessen. Die Tiere wurden nach Therapieende gewogen.

5.5. Therapieversuche

Die Therapieversuche begannen 2 (Tumor SE) bzw. 3 (Tumor BO) Wochen nach der Transplantation. Es gingen lediglich Tumoren in die Versuchsreihe ein, deren Tumorfläche größer oder gleich 10 mm^2 war.

Es wurden 2 Versuchsreihen mit jeweils 95 (Tumor SE) bzw. 63 (Tumor BO) Tieren durchgeführt, in denen sowohl additive als auch ablative endokrine Therapieformen auf ihre Anti-Tumor-Wirkung hin vergleichend untersucht wurden. Die Therapiedauer betrug 3 Wochen.

Folgende Therapien wurden untersucht:

Tumor SE
- Ovariektomie
- Ovariektomie + Adrenalektomie + Hydrocortison
- Hydrocortison
- Aminoglutethimid
- Aminoglutethimid + Hydrocortison
- Aminoglutethimid + Hydrocortison + Ovariektomie
- Aminoglutethimid + Hydrocortison + Tamoxifen
- Tamoxifen

Tumor BO
- Hydrocortison
- Aminoglutethimid
- Aminoglutethimid + Hydrocortison
- Aminoglutethimid + Hydrocortison + Tamoxifen
- Tamoxifen
- Adrenalektomie + Hydrocortison
- Östradiolvalerianat

5.5.1. Durchführung von Ovariektomie und Adrenalektomie

Die Tiere wurden in Äthernarkose operiert. Der Zugang zum Ovar erfolgte durch einen Hautschnitt in Höhe des kaudalen Nierenpols. Für die Adrenalektomie wurde dieser Schnitt nach kranial verlängert. Sowohl das Ovar wie auch die Nebenniere wurden nach vorsichtiger Präparation mit der Schere abgesetzt. Als Wundverschluß dienten Metallclips, die nach 5 Tagen entfernt wurden. Neben einer Glukokortikoidsubstitution mit Hydrocortison erhielten die adrenalektomierten Tiere wahlweise zu der im Abschnitt 2.1 beschriebenen Trinklösung Ringerlösung in einer zusätzlichen Flasche ad libitum.

5.5.2. Testsubstanzen und Applikationsmodus

Die verwendeten Substanzen wurden in den unten angegebenen Dosierungen allein oder in Kombination appliziert. Zur Glukokortikoidsubstitution wurde Hydrocortison gegeben, da Hydrocortison neben der Glukokortikoidwirkung auch eine Mineralkortikoidwirkung aufweist und damit das nach einer Adrenalektomie eventuell auftretende Mineralkortikoiddefizit ebenfalls auszugleichen vermag.

- Östradiolvalerianat (Progynon Depot$^{(R)}$)
  10 mg/kg/Woche i.m.
- trans-Tamoxifen (Novadex$^{(R)}$)
  15 mg/kg/3Tage i.m. in Arachisöl

- Hydrocortison Kristallsuspension Hoechst$^{(R)}$
  zur Substitution nach Adrenalektomie 40 mg/kg/2 Tage s.c.
  in Kombination mit Aminoglutethimid 40 mg/kg/2 Tabe s.c.
  als Monotherapie 40 mg/kg/2 Tage s.c.

- Aminoglutethimid (Elipten$^{(R)}$)
  170 mg/kg/Tag oral in Ringerlösung

Tieren, die nicht alle der oben beschriebenen Pharmaka erhielten, wurden die Vehikel der fehlenden Pharmaka bzw. physiologische Kochsalzlösung allein appliziert.

Alle Applikationen wurden zum selben Zeitpunkt durchgeführt.

5.5.3. Untersuchte Parameter

- Tumorgröße

  Als Maß der Tumorgröße wurden der größte und der darauf senkrecht stehende Tumordurchmesser bestimmt.

- Überlebensrate

  Die Überlebensrate wurde wöchentlich bestimmt.

- Glukosekonzentration im Blut

  Blut wurde über den retrobulbären Venenplexus des Auges am letzten Therapietag zwischen 12^{30} und 13^{30} Uhr entnommen. Als Nachweismethode diente die Glukose-Hexokinase-Reaktion.

- Gewicht der Nebennieren

  Nach Therapieende wurden die Tiere durch Genickbruch getötet und die Nebennieren herauspräpariert. Gewogen wurden die Nebennieren der Aminoglutethimid-behandelten Tiere und der Kontrollgruppe mit dem Tumor SE.

5.5.3. Auswertung

Als Annäherung an die Tumorfläche diente das Produkt aus den Werten der größten aufeinander senkrecht stehenden Tumordurchmesser. Dieses Produkt wurde gleich 1 gesetzt und die wöchentlich bestimmten Produkte in Bezug auf diesen Ausgangswert relativiert. Die so erhaltenen Daten wurden durch ein Computerprogramm mit dem Kruskal-Wallis-Test (Sachs, 1974) und dem Nachtest (Dunn, 1964) analysiert. Dabei gingen wegen der weitgehend monotonen Wachstumsverläufe nur die relativen Tumorgrößen am Ende der 3-wöchigen Behandlung in die beiden Tests ein. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α wurde mit 5% vorgegeben und für die einzelnen voneinander unabhängigen Therapieregime nicht korrigiert, da jeweils nur ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt wurde (vergl. dazu auch Abt, 1981; Michel, 1982).

Zur Analyse der Meßdaten der Glukosekonzentration im Blut und der Tiergewichte wurde der Student t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Analyse der Überlebensraten erfolgte wegen des geringen Stichprobenumfangs mit dem exakten Test von Fisher. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde jedesmal 5% angenommen.

5.6. Rezeptorbestimmung

Bestimmt wurden die ER- und PgR-Konzentration bei den Tumoren der Kontrolltiere. Die Tiere wurden zu diesem Zweck nach Beendigung der Versuchsreihe durch Genickbruch getötet, die Tumoren herauspräpariert und das gewonnene Material nach Entfernung gelegentlich auftretender Nekrosen bei -30°C sofort eingefroren.

Um eine ausreichende Materialmenge für die am Tag nach der Gewebsentnahme durchgeführte Rezeptorbestimmung zu erhalten, wurden die Tumoren der Kontrollgruppe gepoolt. 1,0 g dieses Gewebes wurde vorzerkleinert, in flüssigem Stickstoff ge-

kühlt und anschließend im Mikro-Dismembrator (B. Braun-Melsungen) pulverisiert. Zur weiteren Aufarbeitung wurde das Gewebepulver in 4,0 ml Phosphatpuffer aufgeschwemmt und dann bei 105 000 g und 0-2°C 60 min. lang zentrifugiert (Beckmann Ultrazentrifuge). Nach einer Filtrierung des Überstandes über einen Sterilfilter (Porengröße 0,45µ) wurde eine Cytosolprobe in einer Verdünnung von 1:5 erhalten.

Die Bestimmung der Rezeptorkonzentration beruht auf der Messung der Bindung des radioaktiv markierten Hormons an das jeweilige Rezeptorprotein. Das markierte Hormon wurde bei einer Temperatur von 0-2°C der Cytosolprobe zugegeben (Endkonzentration $1{,}8 \times 10^{-8}$ M). Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde eine weitere Cytosolprobe mit dem markierten Hormon und einem 500 fachen Überschuß des unmarkierten Hormons (Endkonzentration $0{,}9 \times 10^{-5}$ M) inkubiert. Markiertes und unmarkiertes Hormon konkurrieren unter diesen Bedingungen um die spezifischen Rezeptorbindungsstellen, doch werden die spezifischen Rezeptorbindungsstellen durch den massiven Überschuß des unmarkierten Hormons fast vollständig von diesem besetzt. Da die unspezifische Bindung mit der geringeren Affinitätskonstante aber im Gegensatz zu der spezifischen Bindung mit der wesentlich höheren Affinitätskonstante unter den verwendeten Hormonkonzentrationen nicht gesättigt wird, hat das unmarkierte Hormon in diesem Fall nur sehr geringen Einfluß auf die unspezifische Bindung des markierten Hormons, die damit ein Maß der unspezifischen Bindung ist.

Nach einer Stunde erfolgte die Auftrennung der ungebundenen und gebundenen Liganden mittels Agargel-Elektrophorese in strenger Anlehnung an Wagner (1972; 1978). Dazu wurde eine am ehemaligen Max Planck-Institut in Wilhelmshaven, Abtg. Zellbiologie, entwickelte Elektrophoreseapparatur benutzt, die freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Jungblut zur Verfügung gestellt wurde. Als Netzgerät wurde das Desagagerät 121360 der Firma Desaga verwendet. Der Kryostat MC III Pumpe PB der Firma Colorameßtechnik diente als Kühlaggregat. Bei einer

konstanten Stromstärke von 190 mA erfolgte die Auftrennung über 2 Stunden. Die Agarplatte wurde anschließend in einzelne Fraktionen geschnitten, deren Aktivität im Szintillationszähler bestimmt wurde. Die sich so ergebende Aktivität ist im ersten Inkubationsansatz ein Maß der Gesamtbindung, also der spezifischen und unspezifischen Bindung , im zweiten Inkubationsansatz ein Maß für die unspezifische Bindung des markierten Hormons.

Die Aktivität der unspezifischen Bindung wurde von der Gesamtaktivität subtrahiert, woraus sich die Aktivität der spezifischen Bindung ergab.

Folgende Substanzen wurden verwendet:

ER-Bestimmung:

6,7-^{3}H Östradiol (Amersham Buchler), 35-41 Ci/mM, Reinheit 96-98%

Diethylstilböstrol (DES) (Merck)

PgR-Bestimmung:

R-5020* (NEN), mehrere Chargen, ca. 50 Ci/mM, Reinheit 98%

R-5020 (NEN)

Galt die Rezeptoranalyse mit der Agargel-Elektrophoresetechnik bisher als eine Standardmethode zur Bestimmung von Steroidhormonrezeptoren, so wird in jüngerer Zeit die Kohleadsorptionstechnik (Korenman, 1968) in Verbindung mit der Scatchard Analyse (Scatchard, 1949) zunehmend angewendet. Aus diesem Grund wurden spätere Tierpassagen der Tumoren mit der letztgenannten Methode untersucht.

Die Gewinnung der Cytosolproben aus dem Tumor SE (35. Tierpassage) und dem Tumor BO (17. Tierpassage) erfolgte in gleicher Weise wie oben beschrieben.

Bei einer konstant auf 0-2°C gehaltenen Temperatur wurde die Cytosolprobe mit 6 verschiedenen Konzentrationen des radioaktiv markierten Hormons inkubiert. Nach 3 Stunden wurden die gebundenen und ungebundenen Liganden durch Zugabe von 1%iger Aktivkohlesuspension in 0,05%iger Dextranlösung aufgetrennt (15 min, 0-2°C). Die Aktivitätsbestimmung der Cytosolproben erfolgte anschließend im Szintillationszähler.

Um die Aktivität der unspezifischen Bindung zu bestimmen, wurde ein massiver Überschuß des unmarkierten Hormons und 6 verschiedene Konzentrationen des markierten Hormons zugegeben. Aus der Differenz von Gesamtaktivität und Aktivität der unspezifischen Bindung wurde anschließend die Aktivität der spezifischen Bindung ermittelt. Die so gewonnenen Daten gingen dann in die Scatchard Analyse ein.

Zur Bestimmung der Rezeptorkonzentration mit der Kohleadsorptionstechnik wurden dieselben Substanzen verwendet wie bei der Gelelektrophorese (s.o.). Für ^{3}H-Östradiol betrugen die Konzentrationen im Inkubationsansatz 0,2-6,0 nM, für R-5020* 0,4-10,0 nM. DES wurde in 500 fachem und R-5020 in 250 fachem Überschuß zugegeben.

Die Rezeptorkonzentration wurde in fmol/mg lösliches Protein angegeben. Bestimmt wurde die Proteinkonzentration nach Lowry et al. (1951). Die Kontamination des Tumorgewebes mit Serumalbumin wurde vernachlässigt.

Als rezeptorpositiv galt eine Rezeptorkonzentration von mindestens 20 fmol/mg Protein. Rezeptorkonzentrationen von 10-20 fmol/mg Protein wurden als grenzwertig klassifiziert.

6. Ergebnisse

6.1. Vorversuch

Der Vergleich der beiden untersuchten Aminoglutethimiddosierungen mit der Kontrollgruppe zeigt, daß eine tägliche Aminoglutethimidgabe von 170 mg/kg oral mit einer zusätzlichen Hydrocortisonapplikation von 40 mg/kg/2 Tage s.c. die Letalität im beobachteten Behandlungszeitraum nicht erhöht. Während eine Woche nach Therapiebeginn in der Kontrollgruppe noch 11 von 11 Tieren (Überlebensrate ÜR=100%) und nach der zweiten und dritten Therapiewoche noch 10 von 11 Tieren (ÜR=91%) lebten, starben unter der niedrig dosierten Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie von 24 Tieren in der ersten und zweiten Woche keine (ÜR=100%) und in der dritten Woche 2 der Tiere (ÜR=92%).Diese Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied. Auch das mittlere Gewicht der Tiere nach Therapieende unterschied sich weder in der Kontrollgruppe noch in der niedrig-dosierten Aminoglutethimid-Hydrocortison-Gruppe signifikant von dem mittleren Gewicht bei Versuchsbeginn.

Anders dagegen verhielten sich die Überlebensraten unter der hochdosierten Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie. Starben in der ersten Therapiewoche 10 von 23 Tieren (ÜR=57%), waren es in der zweiten Woche weitere 2 Tiere (ÜR=48%) und in der dritten Woche weitere 4 Tiere (ÜR=30%). Die Tiere hatten bei Therapieende ein geringeres mittleres Gewicht als bei Therapiebeginn. Wegen der stark differierenden Stichprobenumfänge ergab sich jedoch kein signifikant unterschiedliches Gewicht. Die Haut der Tiere erschien blaß und exsikkotisch. Die hochdosierte Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ist damit wesentlich toxischer als die niedrig-dosierte Therapie.

Die Bestimmung der DHEA-S Konzentration im Serum mit dem Radioimmunassay Pantex USA, 039 Immuno DHEA-Sulfate $^{-125}$J erbrachte in derselben Serumprobe keine reproduzierbaren Werte, weshalb keine Aussage über das Ausmaß der Steroidhormonsynthesehemmung in der Nebennierenrinde unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie gemacht werden kann.

Im Gegensatz zur Bestimmung der DHEA-S Konzentration im menschlichen Serum ist die Bestimmung im Serum der Nacktmaus mit dem verwendeten Test nicht möglich.

6.2. Therapieversuch - Tumor SE

Die Überlebensraten der Nacktmäuse in der Versuchsreihe mit dem Tumor SE differieren unter den verschiedenen Therapien im allgemeinen nicht sehr stark. In allen Therapiegruppen lebten nach der ersten Therapiewoche noch alle Tiere (ÜR= 100%). Am Ende der zweiten Woche betrug die Überlebensrate mit Ausnahme der Kontrollgruppe (ÜR=90%), der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Gruppe (ÜR=91%) und der Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe (ÜR=86%) in jeder Therapiegruppe ebenfalls 100%. Bei Therapieende lebten in 6 Therapiegruppen noch 82-100% der Nacktmäuse. Niedrigere Überlebensraten traten nur in der Ovariektomie+ Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe (ÜR=57%), der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe (ÜR=50%) und der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Gruppe (ÜR=27%) auf. Allein die Überlebensrate unter der Aminoglutethimid+ Hydrocortison+Ovariektomie-Therapie unterscheidet sich signifikant von der Kontrollgruppe. Alle anderen Therapiegruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied der Überlebensraten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Behandlung des menschlichen prämenopausalen Mammakarzinoms SE führt unter einigen der untersuchten Therapien zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums (Abb.6). Eine Tumorregression unter die Ausgangsgröße wird nach dreiwöchiger Therapie nicht beobachtet. Während die mittlere Tumorfläche der Kontrollgruppe nach drei Wochen auf das 8,6 fache der Ausgangsfläche anstieg, betrug die mittlere Tumorfläche unter der erfolgreichsten Therapie, der Kombinationstherapie von Aminoglutethimid und Hydrocortison, zu diesem Zeitpunkt nur das 3,7 fache der Ausgangsfläche. Keine der untersuchten Monotherapien verzögerte das Tumorwachstum signifi-

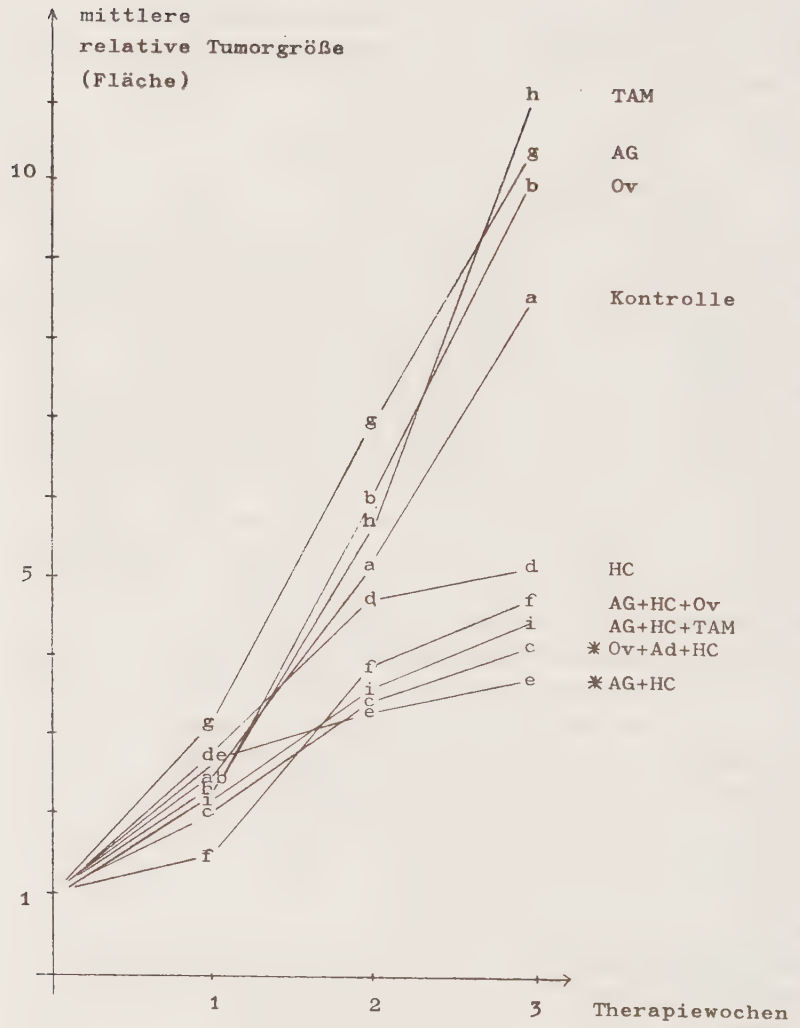


Abb.6 Tumor SE - mittlere relative Tumorgröße nach 1-, 2- und 3-wöchiger Therapie. a:Kontrolle n=14, b:Ovariektomie (Ov) n=12, c:Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison (Ov+Ad+HC) n=14, d:Hydrocortison (HC) n=14, e:Aminoglutethimid+Hydrocortison (AG+HC) n=16, f:Aminoglutethimid+Hydrocortison +Ovariektomie (AG+HC+Ov) n=4, g:Aminoglutethimid (AG) n=15, h:Tamoxifen (TAM) n=20, i:Aminoglutethimid+Hydrocortison+ Tamoxifen (AG+HC+TAM) n=8. *=signifikant ($p \leq 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe.

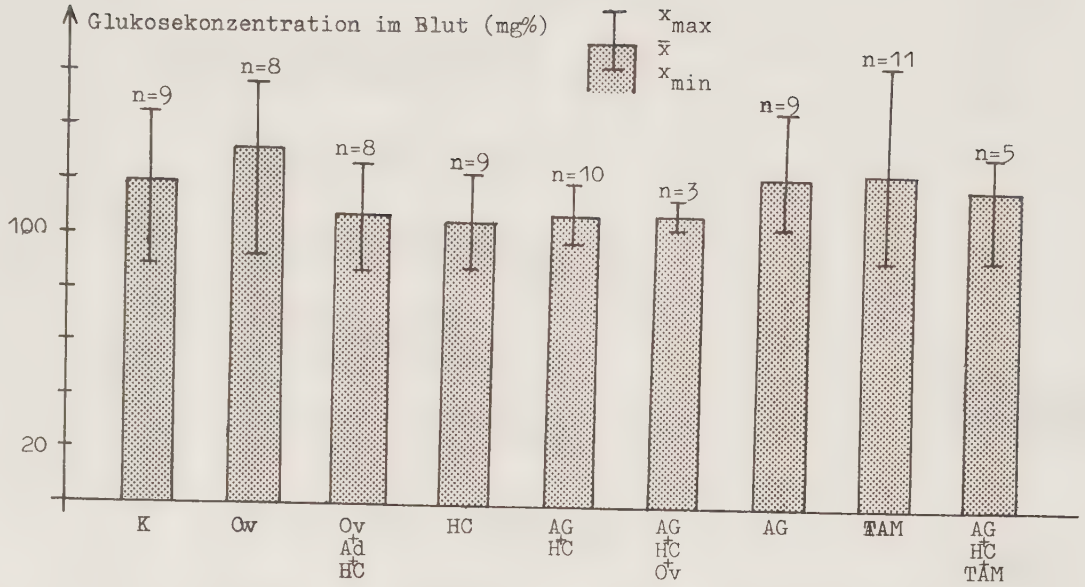


Abb.7 Tumor SE - Blutzuckerwerte nach 3-wöchiger Therapie. K:Kontrolle, Ov:Ovariektomie, Ad:Adrenalektomie, HC:Hydrocortison, AG:Aminoglutethimid, TAM:Tamoxifen.

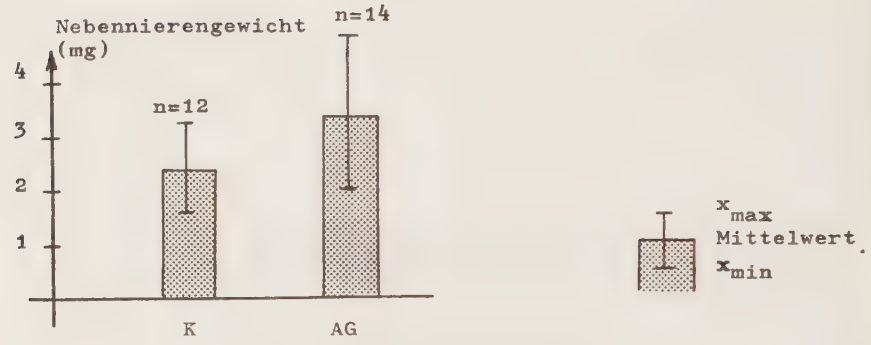


Abb.8 Tumor SE - Nebennierengewichte der Kontrolltiere (K) und der Aminoglutethimid-behandelten Tiere (AG) nach 3-wöchiger Therapie.

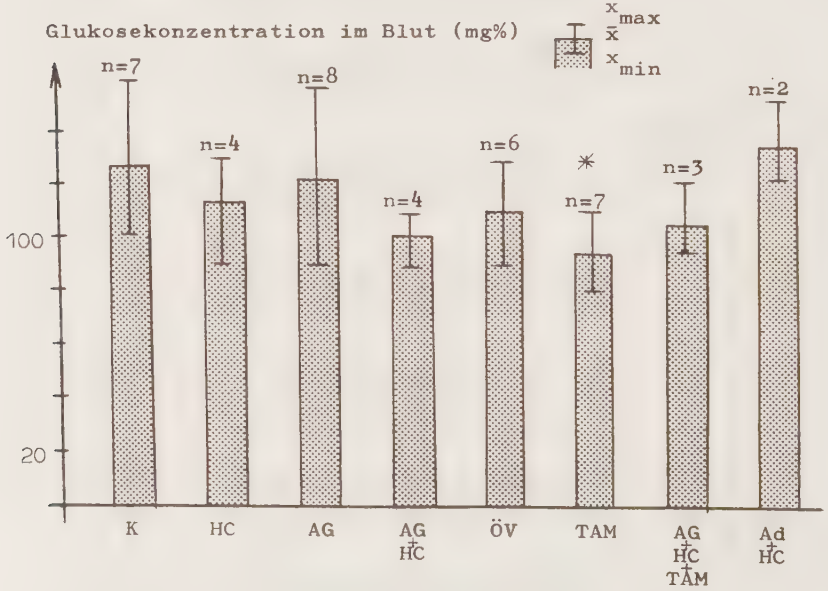


Abb.9 Tumor BO - Blutzuckerwerte nach 3-wöchiger Therapie. K:Kontrolle, HC:Hydrocortison, AG:Aminoglutethimid, ÖV: Östradiolvalerianat, TAM:Tamoxifen, Ad:Adrenalektomie, *:signifikant ($p \leq 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe.

kant. Weder unter Tamoxifen, noch unter Aminoglutethimid oder nach Ovariektomie ließ sich ein hemmender Effekt auf das Tumorwachstum feststellen. Unter der Hydrocortison-Therapie bestand ein Trend zur Tumorwachstumsverzögerung, der bei Kombination des Hydrocortisons mit Aminoglutethimid oder Adrenalektomie+Ovariektomie signifikant gegenüber der Kontrollgruppe wurde. Ein Trend zur Verzögerung des Tumorwachstums wurde auch unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie beobachtet. Wegen der signifikant verminderten Überlebensrate der Nacktmäuse unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Therapie und der geringen Tierzahl wurden die Ergebnisse dieser Therapie nicht statistisch ausgewertet.

In Abb.7 sind die mittleren Glukosekonzentrationen im Blut unter den verschiedenen Therapien bei Versuchsende dargestellt. Die mittleren Glukosekonzentrationen schwankten zwischen den verschiedenen Gruppen im Bereich von 105 mg% bis 131 mg%, doch ließ sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe nachweisen.

Die mittleren Nebennierengewichte der Kontrollgruppe und der Aminoglutethimid-Gruppe sind in Abb.8 veranschaulicht. Das mittlere Nebennierengewicht der Kontrolltiere betrug 2,36 mg und das der Aminoglutethimid-behandelten Tiere 3,41 mg.

6.3. Therapieversuch - Tumor BO

Die einzelnen Therapien beeinflußten die Überlebensraten der Tiere in unterschiedlichem Maße. Eine Woche nach Therapiebeginn lebten in allen Therapiegruppen mit einer Ausnahme noch alle Tiere (ÜR=100%). Lediglich unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie sank die Überlebensrate auf 78% ab. Nach der zweiten Therapiewoche überlebten nur noch in der Kontrollgruppe, der Tamoxifengruppe und der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe alle Tiere (ÜR= 100%). In den anderen Therapiegruppen dagegen verminderte

sich die Überlebensrate. Unter der Aminoglutethimid-Therapie sank sie auf 89%, unter der Östradiolvalerianat-Therapie auf 88%, unter der Adrenalektomie+Hydrocortison-Therapie auf 80%, unter der Hydrocortison-Therapie auf 75% und unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie auf 56% ab. Bei Therapieende betrug die Überlebensrate der Kontrollgruppe, der Aminoglutethimid-Gruppe und der Tamoxifen-Gruppe 88%, 89% und 88%, während die Überlebensrate der Östradiolvalerianat-Gruppe 75%, die der Hydrocortison-Gruppe 50% und die der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe, der Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe und der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe 44%, 40% bzw. 38% betrug. In keinem Fall unterschied sich die Überlebensrate einer Therapiegruppe signifikant von der Überlebensrate der Kontrollgruppe.

Wie bei der Versuchsreihe mit dem Tumor SE so trat auch bei der Behandlung des auf Nacktmäuse transplantierten postmenopausalen menschlichen Mammakarzinoms BO unter keiner Therapie eine Tumorregression unter die Ausgangsgröße auf. Beeinflußt wurde im Beobachtungszeitraum die Tumorwachstumsgeschwindigkeit. In der Kontrollgruppe vergrößerte sich die mittlere Tumorfläche auf das 2,5 fache der Ausgangsfläche. Unter der Tamoxifen-Therapie betrug die mittlere Tumorfläche nur noch das 1,3 fache der Ausgangsfläche. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Gleiches gilt für die das 1,1 fache der Ausgangsfläche betragende mittlere Tumorfläche unter der Östradiolvalerianat-Therapie und die das 1,2 fache der Ausgangsfläche betragende mittlere Tumorfläche unter der Hydrocortison-Therapie. Die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie führte mit einer mittleren Tumorflächenvergrößerung auf das 1,2 fache auch zu einer statistisch signifikanten Hemmung des Tumorwachstums. Ein Trend zur Tumorwachstumsverzögerung war auch unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie und der Adrenalektomie+Hydrocortison-Therapie zu beobachten, doch konnten diese beiden Therapien wegen der niedrigen Tumorzahl nicht statistisch ausgewertet werden. Die niedrigste Tumorwachstumsrate mit einer mittleren Zunahme der Tumor-

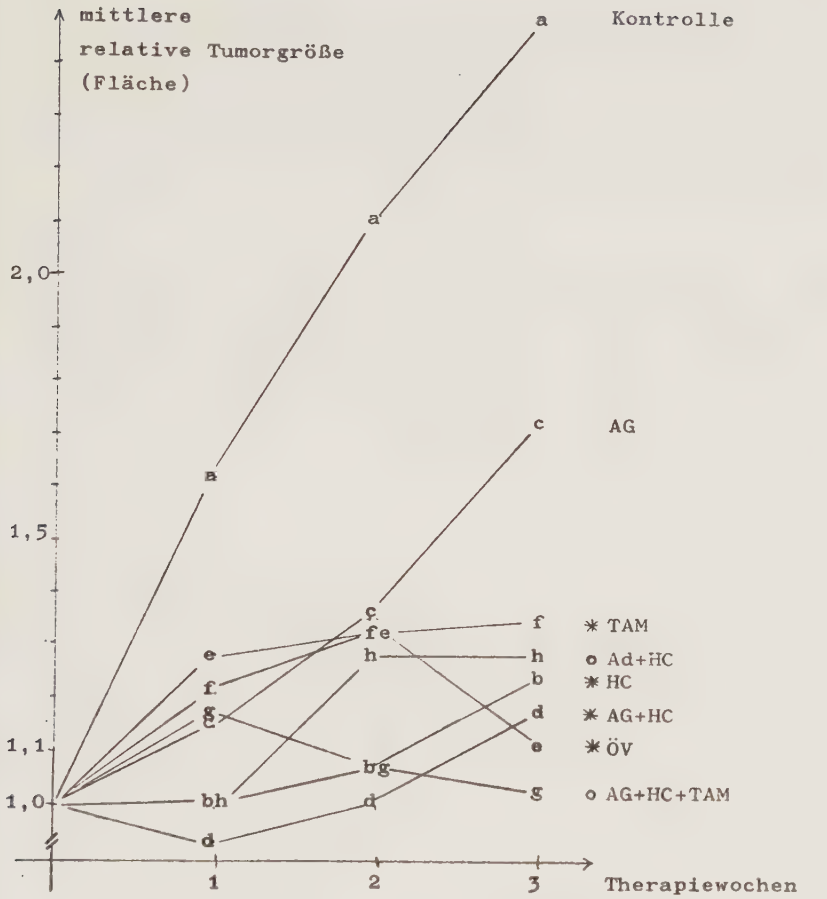


Abb.10 Tumor B0 - mittlere relative Tumorgröße nach 1-, 2- und 3-wöchiger Therapie. a:Kontrolle n=14, b:Hydrocortison (HC) n=8, c:Aminoglutethimid (AG) n=16, d:Aminoglutethimid+ Hydrocortison (AG+HC) n=8, e:Östradiolvalerianat (ÖV) n=12, f:Tamoxifen (TAM) n=12, g:Aminoglutethimid+Hydrocortison+ Tamoxifen (AG+HC+TAM) n=6, h:Adrenalektomie +Hydrocortison (Ad+HC) n=4. * =signifikant ($p<0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe. o=wegen zu geringem Stichprobenumfang statistisch nicht ausgewertet.

fläche um 0%, d.h. de facto keiner Tumorprogression, resultierte aus der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie. Von den statistisch ausgewerteten Therapien verminderte lediglich die Aminoglutethimid-Therapie das Tumorwachstum nicht signifikant. Die relative Vergrößerung der Tumorfläche des Tumors BO unter den verschiedenen Therapien ist in Abb.10 dargestellt.

Nach Beendigung der Therapieversuche wurde die Glukosekonzentration im Blut der Nacktmäuse bestimmt. Die mittleren Blutzuckerwerte der einzelnen Therapiegruppen unterscheiden sich mit Ausnahme der Tamoxifen-Therapie nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Tamoxifen bewirkte einen mäßigen Blutzuckerabfall (Abb.9).

6.4. Rezeptorbestimmung

Die Bestimmung der Rezeptorkonzentration mit der Agargel-Elektrophoresetechnik ergab für den Tumor SE (32. Tierpassage) eine ER-Konzentration von 20,2 fmol/mg lösliches Protein bei einer Gesamtproteinkonzentration von 16,26 mg/500 mg Gewebe. Der Progesteronrezeptor war nicht nachweisbar. Für den Tumor BO (14. Tierpassage) wurde eine ER-Konzentration von 89,8 fmol/mg lösliches Protein und eine PgR-Konzentration von 23,9 fmol/mg lösliches Protein bei einer Gesamtproteinkonzentration von 13,9 mg/500 mg Gewebe ermittelt. Der Tumor BO war damit ER-positiv und PgR-positiv.

Die Rezeptoranalyse mittels Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse ergab für den Tumor SE (35. Tierpassage) eine ER-Konzentration von 1,5 fmol/mg lösliches Protein bei einer Proteinkonzentration von 12203 mg/l Inkubationsansatz und für den Tumor BO (17. Tierpassage) eine ER-Konzentration von 22,7 fmol/mg lösliches Protein und eine

PgR-Konzentration von 13,1 fmol/mg lösliches Protein bei einer Proteinkonzentration von 4440,6 mg/l Inkubationsansatz. Der Tumor SE war somit in der 35. Tierpassage ER-negativ und PgR-negativ, der Tumor BO in der 17. Tierpassage ER-positiv und PgR grenzwertig positiv.

7. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung additiver und ablativer endokriner Therapien auf das Tumorwachstum xenotransplantierter menschlicher Mammakarzinome vergleichend untersucht. Die Therapieversuche wurden exemplarisch an einem auf Nacktmäuse transplantierten prämenopausalen Tumor (Tumor SE) und einem postmenopausalen Tumor (Tumor BO) durchgeführt.

Parameter des Tumorwachstums war das Produkt der aufeinander senkrecht stehenden größten Tumordurchmesser zum Zeitpunkt t=1 Woche, t=2 Wochen und t=3 Wochen im Verhältnis zum Produkt der senkrecht aufeinander stehenden größten Tumordurchmesser zu Versuchsbeginn. Hitl (1977) zeigte eine gute Korrelation zwischen der 2-dimensional gemessenen Tumorgröße und dem Tumorgewicht in einer Therapiestudie am gleichen Versuchsmodell, weshalb die 2-dimensionale Tumorvermessung zur Größenbestimmung des Tumors geeignet erscheint. Die 2-dimensionale Tumorvermessung war stets mit hinreichender Genauigkeit möglich, da beide untersuchte Tumoren expansiv gewachsen sind. Wie Giovanella et al. (1972) und Taguchi et al. (1977) feststellten, ändert sich die Malignität der meisten auf Nacktmäuse transplantierten Tumoren insofern, als anstelle des ursprünglich invasiven Wachstums ein expansives Wachstum auftritt. Obwohl nach subkutaner Transplantation ein Eindringen des Tumors in die Gewebsunterlage deshalb fast nie beobachtet wird, bereitet die Bestimmung der Tumortiefenausdehnung besonders bei Versuchsende manchmal Schwierigkeiten, weshalb auf die 3-dimensionale Tumorvermessung verzichtet wurde. Dies erscheint legitim, da lediglich das relative Tumorwachstum zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen wurde. Nach Fortmeyer (1981) wird die oben beschriebene Tumorvermessung um so ungenauer, je größer die Tumoren sind, da dann zunehmend neben dem vitalen Tumorgewebe auch Nekrosen mitgemessen werden. Die Therapieversuche wurden daher nur 3 Wochen lang durchgeführt. Spang-Thomsen et al. (1980) konnten zeigen, daß generell ein linksseitig

lokalisierter Tumor in gleichem Maße wächst wie ein rechtsseitig lokalisierter Tumor und daß es unerheblich für das Tumorwachstum ist, ob die Tiere mit einem oder zwei Tumoren besetzt werden.

Das Angehen des Transplantates und das Transplantatwachstum hängen von einer Reihe äußerer Faktoren ab, weshalb eine Standardisierung besonders wichtig ist. Wie im Abschnitt 3 beschrieben, weicht das Immunsystem der Nacktmaus in komplexer Weise vom Immunsystem der Nichtmutante ab. Interessant für onkologische Fragestellungen ist der erhöhte Anteil der sog. "pre-T-cells", die nach neueren Untersuchungen mit den für die Transplantatabstoßung auf der Nacktmaus verantwortlich gemachten "natural killer cells" identisch sind (Holden et al., 1978; Tamaoki et al., 1982). Das Ausmaß der Erhöhung der Konzentration dieser Zellen ist abhängig von der Antigenexposition und dem Alter der nu/nu-Mäuse (Heberman et al., 1975; Holden et al., 1978; Heberman, 1978). Somit sind ein nicht zu hohes Alter und ein guter Hygienestatus der Nacktmäuse wichtige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Tumortransplantation (Stiles et al., 1976; Kameya et al., 1977; Sordat et al., 1977). Alle Operationen und Pharmakaapplikationen wurden unter streng aseptischen Kautelen durchgeführt. Großen Einfluß auf das Tumorwachstum haben das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Transplantation, der Ort der Transplantation und die Ernährung der Tiere (Fortmeyer, 1981). Bei dem großen Versuchstierkollektiv war eine Altersdifferenz der Nacktmäuse von maximal 13 Tagen nicht zu vermeiden. Ernährung und Transplantationsort waren jedoch identisch. Da Mammakarzinome hormonabhängig sein können, spielt auch die Streß-abhängige Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde für das Tumorwachstum eventuell eine Rolle. Eine primäre Tiergruppengröße von 6-8 Tieren pro Käfig diente der Ausbildung einer festen sozialen Rangordnung, wodurch der permanente Streß ständig neuer Rangordnungskämpfe vermieden wurde.(Fortmeyer, 1979). Durch diese Gruppengröße wurde ein Isolationsstreß ebenfalls umgangen. Da zudem alle Applikationen zur selben Tageszeit

durchgeführt wurden, kann von weitgehend standardisierten das Endokrinium beeinflussenden Umweltfaktoren ausgegangen werden.

7.1. Rezeptorbestimmung (Agargel-Elektrophoresetechnik)

Steroidhormone werden nicht nur an ihr jeweiliges spezifisches Rezeptorprotein, sondern unspezifisch auch an eine Reihe weiterer Proteine gebunden. Um die unspezifische Bindung so gering wie möglich zu halten, wurden anstatt der natürlich vorkommenden Steroidhormone synthetische Hormone zur Rezeptorbestimmung verwendet. Östradiol, das in beträchtlichem Maße an SHBG gebunden wird, wurde durch Diethylstilböstrol (DES) ersetzt. DES hat dieselbe Affinität zum Östrogenrezeptor wie Östradiol, aber eine wesentlich geringere Affinität zu SHBG (Chamness und McGuire, 1979). Die radioaktiv markierte Form des DES wird zwar auch weniger als Östradiol an SHBG gebunden, wurde aber wegen der geringen Stabilität nicht verwendet. Anstelle von Progesteron in unmarkierter und radioaktiv markierter Form wurde R-5020 bzw. R-5020* inkubiert, da dieses synthetische Hormon mit höherer Affinität als Progesteron an den Progesteronrezeptor gebunden wird, die Affinität zu anderen Proteinen aber nur gering ist (Raynaud, 1977).

Das Prinzip der im Abschnitt 5.6. beschriebenen Hormonrezeptorbestimmung ist die Messung der Bindung des radioaktiv markierten Liganden an den unbesetzten Cytosolrezeptor. Sind schon viele der Rezeptoren mit endogenen Liganden besetzt, so werden weniger Rezeptoren gemessen als tatsächlich vorhanden sind. Um dieses Problem zu vermeiden, sind Techniken entwickelt worden, die den endogenen, gebundenen Liganden durch einen exogenen markierten Liganden austauschen.
Da diese Austauschmethoden jedoch mit der Gefahr der Rezeptorinaktivierung verbunden sind (Chamness und McGuire, 1979), wird die Agargel-Elektrophoresetechnik ebenso wie die Kohleadsorptionstechnik weiterhin zur Hormonrezeptorbestimmung im

Mammakarzinomgewebe anerkannt. Immunochemische Verfahren (Taylor et al., 1981), die durch den endogenen Hormonspiegel nicht beeinflußt werden, haben sich bisher noch nicht durchgesetzt.

Die Bestimmung der Hormonrezeptorkonzentration mit der Agargel-Elektrophoresetechnik ergibt, daß beide in dieser Arbeit untersuchten Tumoren bei Therapieende ER-positiv sind. Der von einer postmenopausalen Patientin stammende Tumor BO ist zusätzlich PgR-positiv, während der von einer prämenopausalen Patientin stammende Tumor SE PgR-negativ ist. Diese Ergebnisse stimmen mit der Rezeptorcharakteristik der Tumoren vor der Transplantation überein (Michel, 1982). Der Tumor SE war zu diesem Zeitpunkt ER-positiv und PgR-negativ. Selbst unter einer Gestagenrezeptor-stimulierenden Behandlung mit Tamoxifen wurde der Tumor SE in einer früheren Passage nicht PgR-positiv, so daß angenommen werden kann, daß tatsächlich kein PgR - auch kein stimulierbarer - vorliegt. Der Tumor BO dagegen war in den vorhergehenden Passagen ebenso wie in den 2 folgenden Passagen immer ER-positiv und PgR-positiv (Michel, 1982).

Vergleicht man die Therapieerfolge am Tumor BO mit denen am Tumor SE, so zeigt sich, daß mit einer Ausnahme alle untersuchten Therapien das Wachstum des Tumors BO signifikant hemmen, während das Wachstum des Tumors SE nur unter wenigen Therapien signifikant gehemmt wird. Insbesondere fällt die Erfolglosigkeit der Ovariektomie beim Tumor SE, der doch ER-positiv ist, auf. Stimmt die Annahme, daß das Wachstum und die Funktion der Tumorzellen durch Hormone beeinflußt werden und daß diese Beeinflussung wie bei nicht malignen Zellen über eine Rezeptorbindung erfolgt, wodurch weitere biochemische Reaktionen in Gang gesetzt werden, so müßte eine Senkung des Östrogenspiegels im Plasma eine Wachstumshemmung des ER-positiven Tumors SE bewirken. Wie das Beispiel des Tumors SE zeigt, scheint das Vorhandensein des Östrogenrezeptors allein einen Therapieerfolg unter Ovariektomie noch nicht zu gewährleisten.

Untersuchungen von Miller et al. (1981) erbrachten einige Anhaltspunkte dafür, daß sich der Östrogenrezeptor in menschlichem Mammakarzinomgewebe in seiner Architektur nicht von Östrogenrezeptoren in normalen Geweben unterscheidet. Möglicherweise ist jedoch ein Teil der Rezeptoren defekt. Das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren wäre in diesem Fall kein Hinweis für die Östrogenabhängigkeit des Tumorwachstums, was die Erfolglosigkeit der Ovariektomie-Therapie erklären könnte. Schon die klinische Erfahrung, daß die Erfolgschancen einer endokrinen Therapie im allgemeinen steigen, wenn der Tumor nicht nur ER-positiv, sondern auch PgR-positiv ist, scheint auf eine intrazelluläre Störung der Östrogenwirkung als mögliche Ursache der Östrogenunabhängigkeit des Tumorwachstums hinzuweisen. Da Östrogene die Synthese der Progesteronrezeptoren induzieren, ist das Vorhandensein des Progesteronrezeptors Ausdruck einer intakten Östrogenwirkung.

Die Östrogenwirkung kann auf verschiedenen Ebenen gestört sein. So kann zum Beispiel die Translokation des Östrogenrezeptors in den Kern unterbleiben. Ein derartiger Translokationseffekt ist in Tiertumoren nachgewiesen worden (Shyamala, 1972; Vignon und Rochefort, 1976). MacFarlane et al. (1980) konnten in einer Studie an 98 menschlichen Mammakarzinomen bei 20% der Tumoren mit einer ER-Konzentration von >10 fmol/mg Protein im Cytoplasma keinen nukleären Östrogenrezeptor nachweisen. Bei einer ER-Konzentration im Cytoplasma von 3-10 fmol/mg Protein hatten 34% und bei fehlendem Östrogenrezeptor im Cytoplasma hatten sogar 87% der Tumoren keinen nukleären Östrogenrezeptor. Das Fehlen des nukleären Östrogenrezeptors bei einer Reihe cytosolisch ER-positiver Tumoren könnte daher für eine erfolglose endokrine Therapie verantwortlich sein. In einer sehr kleinen Gruppe von Patientinnen profitierten alle Frauen mit signifikanter nukleärer ER-Konzentration von einer endokrinen Therapie, während die 3 untersuchten Patientinnen mit fehlendem nukleären Östrogenrezeptor keine Regression zeigten (MacFarlane et al., 1980). Ebenso könnte eine hohe nukleäre

ER-Konzentration die Therapieerfolge bei cytosolisch ER-negativen Tumoren erklären. Unter in vitro Bedingungen kann Östradiol ohne Bindung an den Cytosolrezeptor in den Zellkern translozieren (McGuire, 1982b).

Neben einem Translokationsdefekt käme auch eine Hemmung der Bindung des translozierten Rezeptors an die Akzeptorstelle im Kern als Ursache einer gestörten Östrogenwirkung in Frage. Östrogenrezeptoren im Cytosol können sowohl bei 8S als auch bei 4S in Zuckerdichtegradienten sedimentieren (McGuire und De La Garza, 1973). Da der 4S-Rezeptor aber nicht im Kern assoziiert wird (Salas-Trepat und Vallet-Strouve, 1974), vermuten Wittliff und Savlov (1975), daß die nicht durch eine endokrine Therapie zu beeinflussenden Tumoren im wesentlichen die inaktive 4S-Rezeptorform aufweisen. Jensen et al. (1975) fanden allerdings keine Beziehung zwischen dem Nachweis der 4S-Rezeptorform und der Hormonunabhängigkeit rezeptorpositiver Tumoren.

Der Ort der Störung der Östrogenwirkung kann auch im Genom selbst liegen. Eine Änderung der Akzeptorstelle, die dadurch nicht mehr in der Lage ist, den Rezeptor zu assoziieren, wäre ebenso denkbar wie eine Störung der Transkription (Leung, 1978).

Eine weitere Erklärung für die Erfolglosigkeit der Ovariektomie-Therapie des ER-positiven Tumors SE liegt in der Tumorheterogenität begründet. Während die hormonabhängigen Zellen auf die Therapie reagieren, können sich die hormonunabhängigen und rezeptornegativen Zellen weiterhin unbeeinflußt teilen. Es käme durch die Therapie nur zur Selektion der rezeptornegativen Tumorzellen (McGuire, 1977). Mercer et al. (1978) wiesen darauf hin, daß selbst bei hoher ER-Konzentration des Tumors sowohl rezeptorpositive als auch rezeptornegative Zellen nachweisbar sind. Ob die endokrine Therapie selbst den Rezeptorstatus des Tumors verändert, ist umstritten (Nomura et al., 1976; Kiang und Kennedy, 1977; Kiang et al., 1978).

Möglicherweise spielt auch eine ungenügende Änderung des Hormonmilieus für den Therapiemißerfolg trotz vorhandener Östrogenrezeptoren in der Tumorprobe eine Rolle. So profitieren 10-15% der Patientinnen, bei denen keine Tumorregression nach einer Ovariektomie auftritt, von einer anschließenden Adrenalektomie (DeWys et al., 1980). Auch der Tumor SE zeigte unter einer Ovariektomie+Adrenalektomie+ Hydrocortison-Therapie eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums. Die Bedeutung dieses Ergebnisses wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

Schließlich sei erwähnt, daß das Tumorwachstum nicht nur von Östrogenen, sondern auch von weiteren Hormonen abhängig zu sein scheint. Horwitz et al. (1975) haben in menschlichen MCF-7-Mammakarzinomzellen Prolaktin-, Androgen-, Progesteron- und Glukokortikoidrezeptoren nachgewiesen. Die Anti-Tumor-Wirkung, die möglicherweise über diese Rezeptoren vermittelt wird, mag mit der ER-Konzentration des Tumors korrelieren, da verschiedene Hormone über ihre Rezeptorsynthese in einem wechselseitigen Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 1.2.1), doch mag diese Korrelation nicht vollständig sein (DeWys et al., 1980).

4.2. Therapieversuch - Tumor SE

Da im Vorversuch keine erhöhte Letalität der Versuchstiere unter der niedrig dosierten Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie aufgetreten ist, bestehen keine Anhaltspunkte für einen toxischen Effekt, der für die Hemmung des Tumorwachstums verantwortlich sein könnte. Auch die Blutglukosekonzentration bei Therapieende unterschied sich in keiner Therapiegruppe signifikant von der Kontrollgruppe. Eine Beeinflussung des Tumorwachstums durch Hypoglykämien ist daher nicht nachweisbar. Ebenso zeigen Therapiestudien mit den verwendeten Lösungsmitteln der applizierten Pharmaka keine Hemmung des Tumorwachstums (Michel, 1982). In der folgenden Diskussion werden deshalb unspezifische Wirkungen der einzelnen Therapien nicht berücksichtigt.

Viele epidemiologische und klinische Beobachtungen sprechen für einen bedeutsamen Einfluß der Östrogene auf das Wachstum menschlicher Mammakarzinome. Nach eigenen Untersuchungen läßt sich aber durch eine Ovariektomie der Tiere keine Wachstumshemmung des von einer prämenopausalen Patientin stammenden Tumors SE erzielen, obwohl Östrogenrezeptoren im Cytosol der Tumorzellen nachweisbar sind. Das fehlende Ansprechen des Tumors auf eine Ovariektomie ist ein Hinweis auf die Östrogenunabhängigkeit dieses Tumors. Bemerkenswerterweise führt die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie zu einer signifikanten Hemmung des Tumorwachstums, obwohl diese Therapie die Östrogensynthese des prämenopausalen Ovars nur sehr wenig beeinflußt. Vor der Menopause erfolgt der überwiegende Anteil der Östrogensynthese im Ovar. Weniger als 10% der Östrogene entstehen durch periphere Aromatisierung adrenaler Androgene (Abrahem und Chakmakjian, 1973). Untersuchungen von Harris et al. (1982) an 14 prämenopausalen Mammakarzinompatientinnen zeigten, daß unter Aminoglutethimid+Hydrocortison-Applikation eine Senkung des Östradiol- und Östronplasmaspiegels in den Bereich postmenopausaler Hormonwerte nicht auftritt. Trotz der bei 8 Patientinnen aufgetretenen Zyklusveränderungen blieb die zyklische Variation des Östrogenspiegels erhalten. Der Erfolg der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ohne gleichzeitige Ovariektomie spricht daher ebenfalls dafür, daß die Senkung des Östrogenspiegels höchstwahrscheinlich keine Wachstumsverzögerung des Tumors SE bewirkt. Für den Erfolg der "medikamentösen Adrenalektomie" unter Aminoglutethimid+Hydrocortison müssen andere Faktoren verantwortlich sein (s.u.).

Gut mit dem Versagen der Ovariektomie vereinbar ist, daß auch die Tamoxifen-Therapie zu keiner signifikanten Wachstumsverzögerung des Tumors SE führt. Die von Pritchard et al. (1980) beschriebene gute Korrelation des Erfolges bzw. Versagens einer Tamoxifen-Therapie mit dem Erfolg bzw. Mißerfolg einer Ovariektomie ließ sich für den Tumor SE bestätigen. Nach Pritchard et al. (1980) ist eine Vorhersage des

Therapieerfolges nach einer Ovariektomie durch einen Test mit Tamoxifen besser möglich als durch die Östrogenrezeptorbestimmung des Tumors. Tamoxifen in einer Dosierung von 15 mg/kg/3 Tage über einen Zeitraum von 3 Wochen verabreicht hemmt das Wachstum des von einer prämenopausalen Patientin stammenden Tumors SE nicht signifikant. In einer anderen Studie trat auch unter einer Tamoxifen+Ovariektomie-Therapie selbst nach 7 Wochen keine Anti-Tumor-Wirkung am Tumor SE auf (Michel, 1982). Da weder die Senkung des Östrogenspiegels durch eine Ovariektomie noch die Blockierung der Östrogenwirkung in der Zelle durch Tamoxifen einen hemmenden Einfluß auf das Tumorwachstum hat und selbst unter einer Kombinationstherapie von Tamoxifen und Ovariektomie kein Wachstumsunterschied des Tumors im Vergleich zur Kontrollgruppe auftritt, liegt das Versagen beider Monotherapien nicht an einer ungenügenden Hemmung der Östrogenwirkung.

Neben der Östrogenunabhängigkeit des Tumors SE wäre theoretisch auch eine Prolaktinabhängigkeit zur Erklärung der oben beschriebenen Therapieergebnisse denkbar. Im Gegensatz zur Situation beim Menschen ist die Prolaktinabhängigkeit DMBA-induzierter Mammakarzinome der Ratte schon lange bekannt. Nach Stimulation der Prolaktinsekretion mit Dopamin-Antagonisten nehmen diese Karzinome zu, während unter Dopamin-Agonisten eine Wachstumshemmung auftritt (Welsch und Meites, 1978). Östrogene, die ebenfalls die Prolaktinsekretion erhöhen, fördern im Tierversuch das Tumorwachstum, sofern die Hypophyse intakt ist (Sterental et al., 1963), wogegen Prolaktin das Tumorwachstum auch bei ovariektomierten und adrenalektomierten Tieren stimuliert (Pearson et al., 1969; Nagasawa und Yanai, 1970). Bradley et al. (1976) vermuteten daher, daß Östrogene in diesen Tumoren nur eine sekundäre Rolle für das Tumorwachstum spielen. Allerdings hält die Tumorstimulation durch Prolaktin nach einer Ovariektomie nur 10-12 Tage an. Danach tritt auch bei erhöhtem Prolaktinspiegel eine Tumorregression ein (Clemens et al., 1968; Sinha et al., 1973). Möglicherweise ist eine östrogen-

bedingte Prolaktinrezeptorsynthese, wie sie in normalem Mammagewebe nachweisbar ist (Literaturübersicht bei Horrobin, 1977; Ensor, 1978), für die Tumorwirkung der Östrogene verantwortlich. Die Brustdrüse wäre damit sensibler gegenüber Prolaktin. Beim Menschen ist die Rolle des Prolaktins für das Brustkrebswachstum jedoch umstritten. Eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Mammakarzinomen und einem erhöhten Prolaktinspiegel ist von einigen Arbeitsgruppen abgelehnt, von anderen dagegen bejaht worden (Zusammenstellung bei Welsch und Meites, 1978). Durch eine die Prolaktinsekretion hemmende Therapie des metastasierenden menschlichen Mammakarzinoms sind in einigen Studien Remissionen aufgetreten (Zusammenstellung bei Welsch und Meites, 1978). Therapieerfolge nach Durchtrennung des Hypophysenstiels werden jedoch auch bei erhöhtem Prolaktinspiegel gefunden (Turkington et al., 1971). Ob die Prolaktinsekretion der Hypophyse bei xenotransplantierten menschlichen Tumoren überhaupt eine Rolle spielt, erscheint ungewiß, da die Struktur des Prolaktins verschiedener Spezies differiert (Shome und Parlow, 1977).

Durch eine Ovariektomie kommt es prämenopausal nicht nur zum Absinken des Östrogenplasmaspiegels, sondern auch des Progesteronplasmaspiegels. Die Rolle des Progesterons für das Wachstum des Mammakarzinoms ist ähnlich wie die des Prolaktins noch nicht geklärt. Es sind sowohl hemmende wie auch fördernde Wirkungen beschrieben worden (McGuire, 1977). Da der Tumor SE PgR-negativ ist, ist ein Einfluß des endogen gebildeten Progesterons auf das Tumorwachstum unwahrscheinlich. Die Erfolglosigkeit der Ovariektomie-Therapie steht damit in Einklang.

Wird Aminoglutethimid als Monotherapie ohne gleichzeitige Hydrocortisongabe appliziert, zeigt sich beim Tumor SE ebenfalls keine signifikante Hemmung des Tumorwachstums, wogegen die Kombinationstherapie mit Aminoglutethimid und Hydrocortison zu einer signifikanten Verzögerung des Tumorwachstums führt. Es ist bekannt, daß Aminoglutethimid den eigenen

Metabolismus in der Leber stimuliert, doch tritt beim Menschen eine 50%ige Reduktion der Halbwertszeit erst nach 6-32-wöchiger Therapie auf (Murray et al., 1979). Daß die Metabolisierungsbeschleunigung bei der Nacktmaus schon innerhalb einer 3-wöchigen Therapie in wesentlichem Umfang auftritt, erscheint unwahrscheinlich. Im Vorversuch starben unter der hohen Aminoglutethimiddosierung in der 2. Woche zwei von dreizehn Tieren und in der 3. Woche 4 von 11 Tieren. Die hohe Letalität in der ersten Woche ist wohl auf die zu hohe Anfangsdosierung des Aminoglutethimids in den ersten drei Tagen zurückzuführen. Wäre nach einer 3-wöchigen Therapie die Halbwertszeit um die Hälfte reduziert, so entspräche der Aminoglutethimidspiegel im Blut ungefähr dem zu erwartenden Aminoglutethimidspiegel unter der niedrigen Aminoglutethimiddosierung bei Versuchsbeginn. Die Letalität der niedrig dosierten Aminoglutethimidtherapie im Vorversuch war jedoch immer geringer als die Letalität der hoch dosierten Aminoglutethimidtherapie. Da Hydrocortison im Vorversuch lediglich in einer Substitutionsdosierung zusätzlich appliziert wurde, ist eine Beeinflussung des Aminoglutethimidmetabolismus durch Hydrocortison sehr unwahrscheinlich. Die Ergebnisse des Vorversuches sprechen deshalb dafür, daß eine zu niedrige Dosierung des Aminoglutethimids kaum für die Erfolglosigkeit der Aminoglutethimid-Monotherapie verantwortlich ist, zumal unter derselben Aminoglutethimiddosierung in Kombination mit Hydrocortison eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums aufgetreten ist. Eine höhere Dosierung des Aminoglutethimids zur Untersuchung des Wachstumsverhaltens von auf Nacktmäuse transplantieren Tumoren ist außerdem kaum möglich, da der toxische Einfluß des Aminoglutethimids nicht mehr von dem Einfluß der enzymblockierenden Wirkung auf den Tumor unterschieden werden könnte (siehe Vorversuch). Hinzu kommt noch, daß die enzymblockierenden Wirkungen des Aminoglutethimids zwar dosisabhängig sind, die Dosiswirkungskurven beim Menschen in vitro aber relativ flach verlaufen. Im linearen Verlauf der Kurven führt selbst eine Verzehnfachung der Aminoglutethimiddosis nur zu einer Verdopplung der prozentualen Aromatasehemmung

und einer Vervierfachung der Pregnenolonbildungshemmung (Salhanick, 1982). Eine Verdopplung der Metabolisierungsrate des Aminoglutethimids hätte damit nur wenig Auswirkung auf die Steroidhormonsynthesehemmung.

Der Grund für die Erfolglosigkeit der Aminoglutethimid-Monotherapie liegt höchstwahrscheinlich in dem nach einer Nebennierenrindenblockade auftretenden ACTH-Anstieg, der die Steroidsynthese der Nebennierenrinde stimuliert und auf diese Weise den Aminoglutethimid-Effekt an der Nebennierenrinde zumindest teilweise aufhebt (Dexter et al., 1967). Die signifikante Wachstumshemmung des Tumors SE unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie scheint dies zu bestätigen. Hydrocortison verhindert in diesem Fall die ACTH-Stimulierung. Auch das erhöhte mittlere Nebennierengewicht nach einer 3-wöchigen Aminoglutethimid-Therapie spricht für einen ACTH-Anstieg als Ursache des fehlenden Therapieerfolges.

Aus der Erfolglosigkeit der Aminoglutethimid-Therapie lassen sich zwei Schlußfolgerungen ziehen. Zum einen ist eine direkte Anti-Tumor-Wirkung in der verwendeten Dosierung des Aminoglutethimids nicht aufgetreten. Corkery et al. (1982) halten eine direkte Wirkung neben der indirekten Wirkung über eine Hormonsyntheseblockierung für möglich, da Aminoglutethimid Leber- und Schilddrüsenstoffwechselvorgänge ebenfalls beeinflußt. Eventuell könnte die chemische Ähnlichkeit mit dem Zytostatikum Cycloheximid hierbei eine Rolle spielen (Salhanick, 1982). Hätte Aminoglutethimid eine nennenswerte direkte Wirkung auf den Tumor, so hätte unter der Aminoglutethimid-Therapie ebenso wie unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ein wachstumshemmender Effekt auftreten müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. Es besteht zwar die Möglichkeit, daß erst ein Metabolit des Aminoglutethimids, der durch die zusätzliche Gabe von Hydrocortison entstehen könnte, zytostatisch wirksam ist, doch sind Anzeichen dafür nicht bekannt. Hydrocortison wird bei den Nacktmäusen in einer Dosierung appliziert, die dem endogenen Glukokortikoidspiegel annähernd entspricht. Murray et

al. (1979) wiesen beim Menschen unter dieser Dosierung nur minimale pharmakologische Effekte nach.

Eine weitere Folgerung betrifft die Bedeutung der Aromataseaktivitätshemmung im Tumor selbst. Santen et al. (1982b) fanden in 21 von 25 untersuchten Tumoren eine meßbare Aromataseaktivität, die in vitro größer als 5 pmol Östron/g Protein/Stunde war. Aminoglutethimid hemmt die Aromatase in Mammakarzinomhomogenisaten zu 50% in einer Konzentration, die doppelt so hoch ist wie die Konzentration, die zur 50% igen Hemmung der plazentaren Aromatase notwendig ist. Santen et al. (1982b) halten es für möglich, daß die Anti-Tumor-Wirkung des Aminoglutethimids hauptsächlich auf die Hemmung der Tumoraromataseaktivität zurückzuführen ist. Siiteri (1982) dagegen wies in seinen Untersuchungen nur eine geringe Aromataseaktivität im Tumorgewebe nach. Nur einer von 100 Tumoren hatte eine Aromataseaktivität von mehr als 1 pmol/g Protein/Stunde. Während Miller et al. (1982) eine positive Korrelation zwischen der meßbaren Aromataseaktivität und der ER-Konzentration im Tumor fanden, konnte dies von Varella und Dao (1978), Abul-Hajj et al. (1979), Li und Adams (1981) und Dao (1982) nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise ist der Nachweis der Aromataseaktivität lediglich ein Zeichen für die hohe Differenziertheit der untersuchten Tumoren, die indirekt die Erfolgschancen einer endokrinen Therapie erhöhen. Schien in einer Studie von Miller et al. (1982) zwischen dem klinischen Erfolg einer Aminoglutethimid-Therapie und der Tumoraromataseaktivität eine positive Korrelation zu bestehen, so war diese Korrelation weder additiv noch unabhängig von der ER-Konzentration der Tumoren. Sollte nun die direkte Aromatasehemmung im Tumor SE wesentlich zur Wirksamkeit des Aminoglutethimids beitragen, wäre zu erwarten, daß unter der Aminoglutethimid-Therapie eine Tumorwachstumshemmung ebenso auftritt wie unter Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, da die periphere Östrogenbildung nicht ACTH-abhängig ist. Wie die Therapieversuche zeigen, führt jedoch nur die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie zu einer Verzögerung des Tumorwachstums. Die Hemmung der Tumoraromatase reicht daher

zur Erklärung der Anti-Tumor-Wirkung beim Tumor SE nicht aus. Als zusätzliche Komponente im Rahmen der komplexen Veränderungen der Hormonkonzentrationen unter Aminoglutethimid kann sie jedoch von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang sei auch auf die von Watson und Howson (1977) angenommene Tamoxifen-bedingte Aromatasehemmung im Ovar der Ratte hingewiesen. Tamoxifen könnte möglicherweise auch einen hemmenden Effekt auf die Tumoraromatase haben, doch ließ weder die Tamoxifen-Therapie eine onkostatische Wirkung erkennen, noch verbesserte die zusätzliche Tamoxifengabe die günstige Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie.

Nach eigenen Ergebnissen tritt unter Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie eine Wachstumsverzögerung des von einer prämenopausalen Patientin stammenden Tumors SE ein. Einige wenige an einer geringen Zahl prämenopausaler Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom durchgeführte Studien hatten bisher keine objektive Tumorregression unter Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie gezeigt. Keine der 14 bzw. 6 prämenopausalen Patientinnen profitierte von einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie (Harris et al., 1982; Smith et al., 1982), doch ließen sich bei einem Teil dieser Frauen durch eine Tamoxifen-Therapie Erfolge erzielen. Der Hormonrezeptorstatus der Patientinnen war in den Studien nicht bekannt. Als Ursache für die Wirkungslosigkeit der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie postulieren Harris et al. (1982) die fehlende Supprimierung des Östrogenplasmaspiegels unter den normalen prämenopausalen Bereich. Unter einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ist lediglich die Östrogenstimulierung blockiert. Nach FSH- und LH-Gabe tritt keine vermehrte Östrogensynthese auf (Harris et al., 1982). FSH stimuliert in vitro die Aromatisierung des Androstendions zu Östradiol im Ovar (Armstrong und Papkoff, 1976; McNatty et al., 1979). Santen et al. (1980) zeigten, daß der Östradiolspiegel in der Lutealphase verringert ist, postmenopausale Werte aber nicht erreicht werden. Eine Aromatasehemmung vergleichbar der Hemmung der peripheren Aromatase postmenopausaler Frauen von 97% oder der in

plazentaren Mikrosomen in vitro nachgewiesenen Hemmung von 50% ist im Ovar in vitro aber nicht in vivo beschrieben worden (Santen et al., 1980; Salhanick, 1982). Ist zunächst vermutet worden, die Resistenz des Ovars in vivo sei durch eine erhöhte lokale Androgenkonzentration bedingt, da in der Ovarialvene 10 fach höhere Androstendionkonzentrationen gemessen werden als im peripheren Blut und in Anwesenheit hoher Testosterondosen eine 100 fach höhere Aminoglutethimid-Konzentration für eine 50% Hemmung der Aromataseaktivität benötigt wird (Lloyd et al. , 1973; Graves und Salhanick, 1979; Harris et al., 1982), so konnte Salhanick (1982) zeigen, daß der kompensatorische Gonadotropinanstieg für die durch Aminoglutethimid in vivo scheinbar nur wenig beeinflußte Steroidhormonsynthese des Ovars verantwortlich ist.

Wie die Untersuchung des Wachstums des Tumors SE jedoch verdeutlicht, kann eine Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie in bestimmten Fällen zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führen, auch wenn der Östrogenspiegel im Plasma nicht nennenswert gesenkt wird. Corkery et al. (1982) fanden in einer Studie mit postmenopausalen Patientinnen, die ER-positiv waren oder deren Östrogenrezeptorstatus unbekannt war, keine Korrelation zwischen dem Grad der Östrogensuppression und dem Ansprechen auf eine Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie. Möglicherweise liegt die onkostatische Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Applikation bei funktionstüchtigem Ovar in der wahrscheinlichen Östrogenunabhängigkeit des Tumors SE begründet. Murray und Pitt (1982) beobachteten bei 16 von 50 postmenopausalen Patientinnen, die nicht auf eine Tamoxifen-Therapie angesprochen hatten, einen Therapieerfolg unter einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, weshalb es ihnen möglich erscheint, daß nicht die Hemmung der Östrogenwirkung für den Therapieerfolg der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie verantwortlich ist.

Beeinflußt eine Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie bei prämenopausalen Frauen die Steroidhormonsynthese des Ovars nur wenig, so ist die Hemmung der Steroidhormonsynthese der

Nebennierenrinde in dieser Gruppe ebenso ausgeprägt wie bei postmenopausalen Patientinnen. Der DHEA-S Spiegel im Plasma sinkt auf 20% des Ausgangswertes ab (Harris et al., 1982). Ähnlich dem während der ersten zwei Therapiewochen bei postmenopausalen Frauen auftretenden Anstieg einiger Δ^4-Steroide (Samojlik und Santen, 1978) beobachteten Harris et al. (1982) bei einem Teil der untersuchten prämenopausalen Patientinnen einen Anstieg des 17-OH-Progesteronspiegels nach 2-wöchiger Therapie. Ein paralleler Anstieg der Androstendionkonzentration wurde dagegen nicht beobachtet. Nach 2-4 wöchiger Therapie war der Androstendionspiegel bei einem Drittel der Patientinnen erniedrigt. Da Androstendion prämenopausal zu gleichen Teilen in der Nebennierenrinde und im Ovar gebildet wird, kann die Hemmung der Androstendionsynthese sowohl in der Nebennierenrinde als auch im Ovar erfolgen. Der Testosteronspiegel veränderte sich unter der Aminoglutethimid+ Hydrocortison-Therapie nicht signifikant (Harris et al., 1982). Es wäre deshalb denkbar, daß der gegenüber anderen Nebennierenrindenhormonen relativ erhöhte Androgenspiegel an der onkostatischen Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie beteiligt ist. Androgene führen in einem gewissen Prozentsatz zur Regression sowohl Karzinogen-induzierter Mammakarzinome der Ratte (Huggins et al., 1961) als auch menschlicher Mammakarzinome (Goldenberg et al., 1973; Volk et al., 1974). Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Androgene werden neben dem direkten Angriff an der Tumorzelle indirekte Mechanismen diskutiert. Eine Abschwächung der Prolaktinwirkung - eventuell über eine Verminderung der Prolaktinrezeptorkonzentration - kommt dafür ebenso in Betracht wie eine der hochdosierten Östrogentherapie vergleichbare Wirkung über die periphere Umwandlung der Androgene in Östrogene oder eine antiöstrogene Wirkung über eine Verdrängung des Östrogens vom Östrogenrezeptor, eine Verringerung der ER-Konzentration oder eine Hemmung der Östrogensynthese (McGuire, 1977). Mit Ausnahme des direkten Angriffs sind diese Mechanismen zur Erklärung der unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie aufgetretenen Wachstumshemmung des Tumors SE relativ unwahrscheinlich. Weder die

Verdrängung des Östrogens von seinem Rezeptor durch Tamoxifen noch die Senkung des Östrogenspiegels und der ER-Konzentration durch Ovariektomie führten zu einer Hemmung des Tumorwachstums. Die Möglichkeit der Prolaktinabhängigkeit des Tumors SE wurde bereits diskutiert. Auch die periphere Umwandlung der Androgene in Östrogene kann kaum für den onkostatischen Effekt der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie verantwortlich sein, da keine unphysiologisch hohe Androgenkonzentration, sondern nur eine relative Androgenerhöhung auftritt und damit keine wesentliche Erhöhung des Östrogenspiegels erreicht werden kann. Ob eine periphere Umwandlung unter Aminoglutethimid überhaupt möglich ist, erscheint zweifelhaft. Androgene verringern in vitro zwar die unter Aminoglutethimid auftretende Aromatasehemmung, doch läßt sich bei postmenopausalen Patientinnen, die ebenfalls eine relative Erhöhung der Androgene im Vergleich zu anderen Nebennierenrindenhormonen aufweisen, eine fast vollständige Hemmung der extraglandulären Aromatisierung beobachten (Santen et al., 1982b). Im Tumorgewebe allerdings wäre eine Verstoffwechslung möglich, da eine wesentliche Tumoraromatasehemmung durch Aminoglutethimid unwahrscheinlich ist (siehe oben).

Schwer verständlich erscheint jedoch die Erfolglosigkeit der Aminoglutethimid-Monotherapie, wenn man die Wirksamkeit der Aminoglutethimid-Hydrocortison-Kombinationstherapie mit einem Androgeneffekt erklären will. Newsome et al. (1978) beobachteten beim Menschen einen weiteren Anstieg der Androgene unter Aminoglutethimid, als keine Glukokortikoidsubstitution erfolgte. Der kompensatorische ACTH-Anstieg bewirkt besonders eine vermehrte Synthese über nicht gehemmte Stoffwechselwege. Für den ER-positiven Tumor SE scheint daher die relative Aufrechterhaltung der Androgenspiegel unter Aminoglutethimid keinen onkostatischen Effekt zu haben. Hinzu kommt, daß eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums bei fehlender Androgensynthese nach einer Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Therapie auftrat. Es wäre denkbar, daß die Erhaltung der Androgensynthese

wegen der fast nicht gesenkten Östrogenspiegel prämenopausal keine Rolle spielt, daß aber postmenopausal diese Wirkung zusammen mit der Senkung des Östrogenspiegels bei östrogenabhängigen Tumoren bedeutsam ist.

Wie die Untersuchungen am Tumor SE zeigen, führt die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ebenso wie die ablative Therapie durch Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison zu einer signifikanten Verzögerung des Tumorwachstums. Vergleicht man die Wirkungen der beiden Therapien auf den Steroidhormonhaushalt, so führen sie zu sehr unterschiedlichen Östrogen- und Androgenspiegeln im Plasma, aber zu ähnlichen Spiegeln der Δ^5- Steroide. Während die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie prämenopausal den Östrogen- und Androgenspiegel nur wenig beeinflußt, sinken die Plasmaspiegel beider Hormongruppen unter der Ovariektomie+ Adrenalektomie+Hydrocortison-Therapie auf minimale Werte ab. Dagegen sinken der DHEA-S Spiegel und der 17-OH-Pregnenolonspiegel unter beiden Therapien merklich ab. Die eigenen Therapieergebnisse liefern Anhaltspunkte dafür, daß die Senkung der Δ^5-Steroide im Plasma Ursache der Wachstumshemmung des Tumors SE ist, da die Erfolglosigkeit der Tamoxifen-Therapie, der Aminoglutethimid-Therapie und der Ovariektomie damit ebenso vereinbar ist wie die wachstumshemmende Tendenz der Hydrocortison-Therapie. Unter einer Glukokortikoidsubstitution kommt es auch zur Hemmung der Δ^5-Steroidsynthese, die durch die zusätzliche Gabe von Aminoglutethimid verstärkt wird. Eine direkte Tumorwirkung des Hydrocortisons als Ursache der onkostatischen Effekte der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, der Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Therapie und der Hydrocortison-Therapie wäre zwar auch denkbar, bei der niedrigen Dosierung aber äußerst ungewöhnlich. Die Bestimmung der Glukokortikoidrezeptorkonzentration des Tumors SE wäre in diesem Zusammenhang interessant.

Die Ergebnisse der endokrinen Therapien am Tumor SE sind sicher nicht ohne Einschränkung auf prämenopausale Tumoren

generell zu übertragen. Beim Tumor SE handelt es sich um einen ER-positiven und PgR-negativen Tumor (Rezeptoranalyse mittels Agargel-Elektrophoresetechnik), der passagenweise östrogenunabhängig zu sein scheint und durch einige der untersuchten Therapien nicht beeinflußbar ist. Für die Östrogenunabhängigkeit könnten die im Abschnitt 7.1 diskutierten Faktoren verantwortlich sein. Eine unzureichende Hemmung der Östrogenwirkung als Ursache des fehlenden Therapieerfolges unter Ovariektomie- oder Tamoxifen-Therapie ist auszuschließen, da bei nahezu unverändertem Östrogenplasmaspiegel unter Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums aufgetreten ist. Interessant im Zusammenhang mit der wahrscheinlichen Östrogenunabhängigkeit des Tumors SE ist die an einer späteren Tierpassage durchgeführte Rezeptorbestimmung mittels Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse, die einen negativen ER- und PgR-Status ergab. Da sich die Rezeptorkonzentrationen von einer Tierpassage zur anderen maßgeblich ändern können, lassen sich aus den Rezeptorkonzentrationen späterer Passagen keine direkten Schlüsse auf den Hormonrezeptorstatus vorhergehender Passagen ziehen. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß die unterschiedlichen Rezeptorbestimmungsmethoden die Diskrepanz des Hormonrezeptorstatus der beiden untersuchten Tierpassagen des Tumors SE bedingen könnte. Mit der Kohleadsorptionstechnik ist es möglich, nicht nur freies, sondern auch unspezifisch gebundenes Hormon zum Teil aus dem Inkubationsansatz zu entfernen. Braunsberg (1975) beschrieb die Entfernung von (^{3}H)-Östradiol aus der Albuminbindung. Die Kohleadsorptionstechnik hat damit den Vorteil, die unspezifische Bindung der Hormone weiter herabzusetzen.

Trotz der wahrscheinlichen Östrogenunabhängigkeit des Tumors SE läßt sich das Tumorwachstum durch endokrine Therapien verzögern. Von besonderer klinischer Bedeutung ist dabei, daß in bestimmten Fällen eine Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie auch erfolgreich sein kann, wenn der Östrogenspiegel nur wenig beeinflußt wird. Die eigenen Untersuchun-

gen liefern Anhaltspunkte dafür, daß in diesen Fällen die Δ^5-Steroidhormonspiegel-senkende Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ausschlaggebend sein könnte. Es wäre interessant, in diesem Zusammenhang die Wirkung der Adrenalektomie+Hydrocortison-Therapie ohne zusätzliche Ovariektomie zu untersuchen. Das Beispiel des Tumors SE weist auf die Möglichkeit einer Anti-Tumor-Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen hin, die in der Literatur bei den kleinen untersuchten Patientengruppen nicht aufgetreten sind. Vielleicht sind Tumoren, die auf eine Senkung der Δ^5-Steroide reagieren, nicht häufig. Durch die Korrelation des Therapieerfolges mit dem Vorhandensein von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in klinischen Studien wurde die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Wirkung bisher im Hinblick auf die Beeinflussung der Östrogensynthese interpretiert. Die eigenen Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß auch Patientinnen, deren Tumoren ER-negativ sind, von einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie profitieren könnten. Dies wäre dann die sehr kleine Gruppe von Patientinnen, die trotz negativem ER-Status und PgR-Status in klinischen Studien unter endokrinen Therapien eine Tumorregression zeigen. Weiterhin weisen die Ergebnisse auf die eventuelle Wirksamkeit einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie beim Versagen der Tamoxifen-Therapie bei prämenopausalen Tumoren hin, was bisher nur bei postmenopausalen Tumoren beschrieben ist (Smith et al., 1982). Ob die gleichen Therapieergebnisse wie unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie auch nach höher dosierter Hydrocortison-Gabe auftreten, wäre in einer weiteren Studie zu untersuchen. Gleiches gilt für den Einfluß der Ovariektomie auf die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, da wegen der erhöhten Sterblichkeit der $V_e$rsuchstiere unter Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Therapie diese Therapie nicht in die Diskussion einging.

7.3. Therapieversuch - Tumor BO

Wie der Vergleich der Überlebensraten der Versuchstiere unter den einzelnen Therapien mit der Überlebensrate der Kontrollgruppe zeigt, besteht in keiner Therapiegruppe ein signifikanter Unterschied. Da in der Adrenalektomiegruppe jedoch bereits zu Versuchsbeginn weniger Tiere als in den anderen Gruppen in die Untersuchung eingingen, war die Tieranzahl am Ende des Versuchs zu gering, um statistisch ausgewertet werden zu können. Auch die Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie, unter der die höchste Sterblichkeit auftrat, konnte wegen der geringen Tieranzahl bei Versuchsende nicht statistisch ausgewertet werden. Therapiestudien mit den verwendeten Lösungsmitteln der applizierten Pharmaka ließen auch beim Tumor BO keinen Einfluß auf das Tumorwachstum erkennen (Michel, 1982).

Nach eigenen Ergebnissen wächst der von einer postmenopausalen Patientin stammende Tumor BO wesentlich langsamer als der von einer prämenopausalen Patientin stammende Tumor SE. Tamoxifen führt nach der 3-wöchigen Behandlung zu einer statistisch signifikanten Hemmung des Tumorwachstums, aber nicht zu einer Tumorregression.

Der Wirkungsmechanismus des Tamoxifens in der Tumorzelle unterscheidet sich nicht von dem im Abschnitt 2.5.2. beschriebenen Mechanismus. Tamoxifen wird auch in der Karzinomzelle direkt an den cytosolischen Östrogenrezeptor gebunden (Nicholson et al., 1979) und verringert dort die Bindung von (^{3}H)-Östradiol (Jordan und Dowse, 1976). Um die Anti-Tumor-Wirkung des Tamoxifens aufzuklären, wurden Versuche an 7,12-Dimethylbenz(a)-anthracen (DMBA)-induzierten Mammakarzinomen der Ratte durchgeführt. Es handelt sich um Adenokarzinome, in denen Prolaktinrezeptoren und Östrogenrezeptoren nachgewiesen wurden (King et al., 1965; Turkington, 1974). Tamoxifen verzögert die Erstmanifestation der DMBA-Tumoren (Jordan, 1979) und hemmt das Wachstum bereits manifestierter Tumoren (Jordan, 1976), eine Heilung tritt

jedoch nicht ein. 200 Tage nach der DMBA-Gabe unterscheidet sich die Anzahl tumortragender Tiere kaum noch von den Kontrollen, die kein Tamoxifen erhielten (Jordan und Allen, 1980). Fast alle dieser Tumoren reagieren auf eine spätere Ovariektomie mit einer Regression. Auch das potentere Antiöstrogen 4-OH-Tamoxifen hat keine kurative Wirkung. 4-OH-Tamoxifen scheint im Gegenteil eine schwächere Anti-Tumor-Wirkung als Tamoxifen zu haben (Jordan et al., 1980). Da nach dem Absetzen der Tamoxifen- bzw. 4-OH-Tamoxifen-Therapie maligne Zellen reaktiviert werden, scheinen beide Substanzen über die Hemmung der östrogenstimulierten Zellteilung und damit auch der Zellregeneration onkostatisch zu wirken (Jordan et al., 1980). Es wäre möglich, daß die östrogene Partialwirkung der Antiöstrogene für die zellerhaltende Wirkung verantwortlich ist (Nishino, 1979). Gallez et al. (1973) konnten für das Antiöstrogen Nafoxidin einen wachstumsstimulierenden Effekt auf DMBA-induzierte Tumoren nachweisen. Eine Entdifferenzierung oder eine Selektion der Tumorzellen in Richtung auf hormonunabhängige Zellen scheint weniger wahrscheinlich, da ein großer Teil der primär mit Tamoxifen erfolgreich behandelten Tumoren nach einer Tumorprogression sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen unter einer sich anschließenden endokrinen Therapie eine erneute Tumorregression zeigt (Jordan und Allen, 1980; Murray und Pitt, 1982). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die fehlende kurative Wirkung der Antiöstrogene wäre eine neben der Östrogenabhängigkeit bestehende Prolaktinabhängigkeit der Tumoren (Sterental et al., 1963). Zwar wurde unter Tamoxifen eine partielle Hemmung der östrogenstimulierten Prolaktinsekretion der Hypophyse tumortragender Ratten nachgewiesen (Jordan und Koerner, 1976), doch war dieser Effekt in therapeutischen Tamoxifendosen nur gering. Der trotz Einwirkung von Tamoxifen zyklusgerecht relativ elevierte Serum-Prolaktin-Spiegel soll den prolaktinabhängigen Tumoren durch Aktivierung des Prolaktinrezeptors die Möglichkeit zum Überleben bieten (Turkington, 1974; de Sombre et al., 1976). Die Beobachtung von Manni et al. (1977), daß die Tumorhemmung durch Tamoxifen abnimmt, wenn

die Prolaktinausschüttung durch Perphenazine gesteigert wird, scheint dies zu bestätigen. Allerdings konnte eine Beziehung zwischen dem Tumorwachstum der DMBA-Adenokarzinome und dem Prolaktinspiegel im Plasma von Nicholson und Golder (1975b) nicht nachgewiesen werden.

Ob die unter Tamoxifen aufgetretene Wachstumshemmung des Tumors BO nur vorübergehend eintritt, läßt sich nach einer 3-wöchigen Therapie nicht beurteilen. Die Prolaktinabhängigkeit des Tumors BO auf der Nacktmaus erscheint ebenso fraglich wie die Prolaktinabhängigkeit des Tumors SE. Dieselben Einwände, die für den Tumor SE diskutiert wurden, treffen auch für den Tumor BO zu. Prolaktinrezeptoren wurden nicht bestimmt.

Die unter der Tamoxifen-Therapie aufgetretene Wachstumshemmung könnte ein Hinweis auf die Östrogenabhängigkeit des Tumors BO sein, die auf Grund des positiven ER- und PgR-Status (Agargel-Elektrophoresetechnik) zu erwarten ist. Im Gegensatz zum Tumor SE ergibt die Rezeptoranalyse mittels Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse des Tumors BO in einer späteren Tierpassage ebenfalls einen positiven ER-Status, während die PgR-Konzentration als grenzwertig zu beurteilen ist. Sprechen die Rezeptoranalysen und die Anti-Tumor-Wirkung unter Tamoxifen-Therapie auch für die Östrogenabhängigkeit des Tumors BO, so könnte eine zusätzliche geringgradige Tumorhemmung daraus resultieren, daß unter der Tamoxifen-Therapie eine signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels auftritt.

Neben der Tamoxifen-Therapie führt auch die hochdosierte Östradiolvalerianat-Therapie nach 3 Wochen zu einer signifikanten Wachstumshemmung des Tumors BO. Klinische Vergleichsstudien bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ergaben unter Tamoxifen-Therapie und unter hochdosierter Östrogen-Therapie weder eine signifikant unterschiedliche Erfolgsinzidenz noch eine signifikant unterschiedliche Erfolgsdauer (Stewart et al., 1980; Ingle et al., 1981). Da unter ablativen endokrinen Therapien Hyperkalzämien und "tumor flare" im allgemeinen nicht auf-

treten, diese Nebenwirkungen aber unter der Tamoxifen-Therapie auftreten können, wäre denkbar, daß Tamoxifen ähnlich wirkt wie eine additive endokrine Therapie (Santen, 1982b). Michel (1982) beobachtete bei nicht-ovariektomierten Nacktmäusen nach einer 8-tägigen Tamoxifen-Therapie einen Anstieg des Serumöstradiolspiegels auf das doppelte der nicht behandelten Tiere. Ob dieser Effekt allerdings auch bei den ovariektomierten Tieren im Therapieversuch des Tumors BO auftritt, bleibt offen.

Warum sowohl hohe Östrogendosen als auch Antiöstrogene und ablative endokrine Therapien eine Tumorregression bewirken können, ist nicht geklärt. Vergleichende Untersuchungen an R3230AC-Rattentumoren haben ergeben, daß Östrogen- und Antiöstrogendosen, die das Tumorwachstum verringern, zu einer unterschiedlichen Enzyminduktion im Tumorgewebe führen. Während Östradiol die Aktivität der Glukose-6-Phoshatdehydrogenase und der Malatdehydrogenase erhöhte, beeinflußten Antiöstrogene und Ovariektomie diese Enzyme nicht. Die Peroxidaseaktivität im Tumor stieg unter Östrogentherapie um das 5fache und unter Antiöstrogentherapie um das 3fache an, blieb aber durch die Ovariektomie unbeeinflußt. Im Uterus R3230AC-tumortragender Ratten erhöhten dieselben Östrogendosen ebenfalls die Aktivität der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase und der Peroxidase. Antiöstrogene senkten die Aktivität der Malatdehydrogenase und der Peroxidase, nicht jedoch der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase. Im Unterschied zum Tumorwachstum wurde das Uteruswachstum durch die verwendete Östrogendosis stimuliert und durch Antiöstrogene gehemmt (Rorke und Katzenellenbogen, 1980). Östrogen- und Antiöstrogendosen, die das Tumorwachstum hemmen, zeigen also auch am Uterus eine unterschiedliche Beeinflussung der Enzymaktivitäten, wobei jedoch auch das Uteruswachstum unterschiedlich beeinflußt wird.

Mouridsen et al. (1980) verglichen in einer Studie an 122 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom den Effekt von Tamoxifen mit einer kombinierten

Tamoxifen-Diäthylstilböstrol-Therapie, wobei beide Therapien gleich erfolgreich waren. Östrogene scheinen demnach in hoher Dosierung die Antiöstrogenwirkung am Tumor weder aufzuheben noch zu verstärken.

Der Wirkungsmechanismus der hochdosierten Östrogentherapie ist nicht bekannt. Wie in vitro Versuche zeigen, könnte die unterschiedliche Tumorwirkung hoher und niedriger Östrogendosen in der zweiphasigen dosisabhängigen Östrogenrezeptortranslokation begründet sein. Während bei niedriger Dosierung der ER-Komplex in den Kern transloziert, unterbleibt die Translokation bei hoher Dosierung (Horwitz und McGuire, 1978). Möglicherweise sind jedoch unspezifische toxische Effekte für die Anti-Tumor-Wirkung hoher Östrogendosen verantwortlich (Edwards und McGuire, 1980). Im Gegensatz zu niedrigen Östrogendosen hemmen hohe Östrogendosen die Proteinsynthese menschlicher Mammakarzinomzellkulturen, die eine vernachlässigbare ER-Konzentration aufweisen (Lippman et al., 1976b). Nicht-ovariektomierte Nacktmäuse, die die im Versuch verwendete Östradiolvalerianatdosis erhielten, wiesen nach 8 Tagen eine 10-fach erhöhte Serumöstradiolkonzentration im Vergleich zu nicht-ovariektomierten unbehandelten Tieren und eine circa 20-fach erhöhte Serumöstradiolkonzentration im Vergleich zu ovariektomierten unbehandelten Tieren auf (Michel, 1982). Toxische Effekte sind in diesen Konzentrationsbereichen durchaus denkbar. Schließlich ist auch die bei hoher Dosierung vermehrt auftretende Bindung der Östrogene an den Androgenrezeptor in Betracht zu ziehen (Funder, 1979). Die antiandrogene Wirkung der Östrogene könnte für die Tumorwachstumshemmung eine Rolle spielen. Da jedoch unter der Aminoglutethimid+ Hydrocortison-Therapie, die die Androgenbildung der Nebennierenrinde relativ wenig beeinflußt, ebenfalls eine signifikante Wachstumshemmung des Tumors BO aufgetreten ist, scheint diese Vermutung weniger wahrscheinlich. Auch Tamoxifen, das nur eine vernachlässigbar geringe Affinität zum Androgenrezeptor besitzt (Funder, 1979), wirkte onkostatisch auf den Tumor BO.

Die unter einer mehrwöchigen Therapie mit Aminoglutethimid und einer Glukokortikoidsubstitution auftretenden Veränderungen des Endokriniums sind bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eingehend von Samojlik und Santen (1978) untersucht worden. Im Vergleich zu gesunden Frauen war der Plasmaspiegel von 17α-Hydroxypregnenolon und 17α-Hydroxyprogesteron bei den unbehandelten Patientinnen signifikant erhöht. Unter der Therapie nahm die Plasmakonzentration der Proandrogene und Proöstrogene ab, wobei vor allen Dingen die Konzentration der Δ^5-Steroide betroffen war. Der Plasmaspiegel des 17α-Hydroxypregnenolons fiel von 1,5 ng/ml auf 0,1 ng/ml und der DHEA-S Spiegel von 505 ng/ml auf 17,8 ng/ml ab. Δ^4-Steroide wurden dagegen nur geringfügig supprimiert. Nach 2-wöchiger Therapie stieg die Plasmakonzentration von Progesteron und Androstendion auf das 2-3 fache, von 17-Hydroxyprogesteron sogar auf das 10 fache an. Während die Plasmakonzentration von Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron unter chronischer Therapie mit Aminoglutethimid und Dexamethason wieder auf die Basalkonzentration abfiel und nach Substitution des Dexamethasons durch Hydrocortison geringfügig gesenkt war, fiel der Androstendionspiegel nach derselben chronischen Therapie von basal 0,5 ng/ml auf 0,2 ng/ml ab. Testosteron und Dihydrotestosteron, zwei weitere Δ^4-Steroide, deren Plasmakonzentration unter der Therapie von Samojlik et al. (1982) ebenfalls untersucht wurde, waren nicht erniedrigt. Der Östradiolspiegel dagegen wurde um circa 50% gesenkt (Samojlik et.al., 1982).

Nimmt man an, daß Aminoglutethimid in der Nebennierenrinde in erster Linie die Pregnenolonbildung hemmt, so müßte die Testosteronkonzentration im Plasma postmenopausaler Frauen ebenfalls gesenkt sein, da Pregnenolon die Vorstufe aller weiteren Steroidhormone ist. Daß dies nicht der Fall ist, könnte an einer unvollständigen Hemmung der Pregnenolonsynthese liegen. Die Aminoglutethimiddosis reicht nicht aus, diese vollständig zu unterbinden. Da Aminoglutethimid die Aktivität der 11-Hydroxylase und 21-Hydroxylase vermindert,

gehen die sonst in 11-Desoxycortisol und Cortisol umgewandelten Vorstufen vermehrt in die Androgensynthese ein (Samojlik et al., 1977; Samojlik und Santen, 1978). Möglicherweise stimuliert Aminoglutethimid dabei die Umwandlung der Δ^5-Steroide in Δ^4-Steroide durch Aktivierung der 3ß-Hydroxy-Δ^5Steroiddehydrogenase/Isomerase. Dies würde die im Vergleich zur Δ^5-Steroidsynthese nur geringe Hemmung der Δ^4-Steroidsynthese erklären (Samojlik und Santen, 1978).

Als Ursache für die Abnahme des Δ^5-Steroid/Δ^4-Steroid-Quotienten wäre auch eine unterschiedliche Metabolisierungsrate der Steroide denkbar. Es müßte entweder der Δ^4-Steroid-Metabolismus verlangsamt oder der Δ^5-Steroid-Metabolismus beschleunigt sein. Beides erscheint unwahrscheinlich (Samojlik et al., 1982). In einer Studie von Santen et al. (1978) war der Abbau des Androstendions vor und nach der Aminoglutethimid-Therapie, die mit einer Glukokortikoidsubstitution kombiniert wurde, gleich. Eine Steigerung des Δ^5-Steroid-Abbaus um das 3-5 fache, die zur Erklärung der beobachteten Hormonspiegel notwendig wäre, halten Samojlik et al. (1982) für nicht wahrscheinlich. Lediglich für Dexamethason ist ein verstärkter Abbau von zunächst 145 l/Tag auf 568 l/Tag nach 2-wöchiger Aminoglutethimid-Therapie nachgewiesen worden. Hydrocortison, Medroxyprogesteronacetat, Androstendion und Östron dagegen werden unter Aminoglutethimid-Therapie in gleichem Maße metabolisiert wie ohne Therapie (Santen et al., 1982b).

Der von einer postmenopausalen Patientin stammende Tumor BO, der auf ovariektomierte Nacktmäuse transplantiert wurde, zeigte nach 3-wöchiger Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie ein signifikant verzögertes Wachstum. Wie beim Tumor SE trat unter Aminoglutethimid-Therapie dagegen keine Anti-Tumor-Wirkung auf. Eine für den Therapieerfolg allein ausschlaggebende direkte Wirkung des Aminoglutethimids auf den Tumor erscheint damit auch beim Tumor BO unwahrscheinlich. Dies gilt sowohl für den auf Grund der chemischen Ähnlichkeit mit Cycloheximid erwogenen zytostatikaähnlichen Effekt als auch für die Hemmung der Tumoraromatase, die unter der

Aminoglutethimid-Monotherapie ebenso hätte auftreten müssen wie unter einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, da sie ACTH-unabhängig sind. Der kompensatorische ACTH-Anstieg unter der Aminoglutethimid-Therapie scheint auch im Therapieversuch des Tumors BO die Aminoglutethimid-Wirkung an der Nebennierenrinde, die höchstwahrscheinlich den Therapieerfolg bedingt, aufzuheben. Aminoglutethimid hemmt zwar auch die extraglanduläre Aromatasereaktion, doch kann diese Wirkung für den onkostatischen Effekt im Therapieversuch des Tumors BO nicht allein entscheidend sein, da unter der Aminoglutethimid-Monotherapie keine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums aufgetreten ist. Entweder reicht die verwendete Aminoglutethimiddosis nicht aus, die periphere Umwandlung der durch den ACTH-Anstieg vermehrt gebildeten adrenalen Proöstrogene in Östrogene wirkungsvoll zu blockieren, oder führt die alleinige Senkung des Östrogenspiegels bei fehlender Senkung der Plasmaspiegel adrenaler Steroidhormone noch nicht zu einer signifikanten Wachstumshemmung des Tumors BO. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß Hydrocortison in einer Dosierung von 40 mg/kg/2 Tage s.c. in Kristallsuspension ebenfalls zu einer signifikanten Tumorwachstumshemmung führte.

Wie in vitro Versuche mit MCF-7 Mammakarzinomzellen gezeigt haben, können Glukokortikoide die Zellteilung parallel mit der ^{3}H-Thymidin-Inkorporation direkt hemmen (Lippman et al., 1976c). Die notwendige Glukokortikoidkonzentration für die maximale Hemmung korreliert dabei mit der Glukokortikoidkonzentration, die für die Rezeptorsättigung notwendig ist, weshalb auch die Anti-Tumor-Wirkung der Glukokortikoide über Glukokortikoidrezeptoren vermittelt zu werden scheint. Im Gegensatz zur Wachstumshemmung von Lymphocytenkulturen verläuft die Wachstumshemmung von MCF-7 Zellkulturen nicht über eine vermehrte Cytolyse. Obwohl beide Male der Hemmeffekt Glukokortikoidrezeptor-abhängig zu sein scheint, mag der Wirkungsmechanismus der Wachstumshemmung daher trotzdem verschieden sein (Strobl und Lippman, 1978). Ob

auch im Tumor BO Glukokortikoidrezeptoren nachweisbar sind, ist bisher nicht untersucht worden.

Phil et al. (1975) beobachteten auch bei menschlichen Mammakarzinomen eine Tumorregression unter einer Glukokortikoidtherapie, doch trat die Tumorregression nur bei Tumoren auf, die nicht nur Glukokortikoidrezeptoren, sondern auch Östrogenrezeptoren enthielten. Neben der direkten Wirkung auf den Tumor ist daher auch eine indirekte Wirkung über die Blockierung der ACTH-Sekretion und damit der adrenalen Östrogenvorstufen möglich. Da sowohl die Hydrocortison-Therapie als auch die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie und die Tamoxifen-Therapie zu einer vergleichbaren signifikanten Wachstumshemmung des Tumors BO führte und der Tumor BO zudem ER-positiv ist, erscheint die indirekte Wirkung über die Nebennierenrinde als Ursache des onkostatischen Effektes der Hydrocortison-Therapie wahrscheinlich. Wäre Hydrocortison in der verwendeten Dosierung direkt onkostatisch wirksam, so müßte es unbedeutend sein, ob dieselbe Hydrocortisondosis als Monotherapie oder in Verbindung mit Aminoglutethimid appliziert wird. Dies war jedoch beim Tumor SE nicht der Fall. Eine signifikante Wachstumshemmung trat zwar unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, nicht aber unter der Hydrocortison-Therapie auf.

Als Wirkungsmechanismus, der die Anti-Tumor-Wirkung der Hydrocortison-Therapie vermitteln könnte, ist eine verminderte Synthese von Antikörpern, die die Tumorzellen vor der zellvermittelten Destruktion durch sensibilisierte T-Lymphozyten schützen, diskutiert worden (Lipsett, 1974). Bei der Nacktmaus könnten die "pre-T-cells", deren Zahl nach Antigenexposition ansteigt, möglicherweise die Rolle der sensibilisierten T-Lymphozyten übernehmen. Da die applizierte Hydrocortisondosis aber annähernd einer Substitutionsdosis entspricht, ist eine Hemmung der Antikörperbildung unter der Hydrocortison-Therapie des Tumors BO unwahrscheinlich.

Da sowohl die Hydrocortison-Therapie als auch die Aminoglu-

tethimid+Hydrocortison-Therapie, die beide über die Beeinflussung der Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde onkostatisch wirksam zu sein scheinen, zu einer vergleichbaren Wachstumshemmung des Tumors BO führt, bestehen keine Anhaltspunkte dafür, daß die Aufrechterhaltung des Testosteronplasmaspiegels und die Hemmung der extraglandulären Östrogensynthese für die Anti-Tumor-Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie eine entscheidende Rolle spielen. Hydrocortison hemmt die Androgensynthese in der Nebennierenrinde, da ACTH auch die Bildung der adrenalen Androgene beeinflußt und Hydrocortison die ACTH-Sekretion unterdrückt (Siegenthaler, 1979). Gleichzeitig scheinen Glukokortikoide einen stimulierenden Einfluß auf die extraglanduläre Umwandlung der Proöstrogene in Östrogene zu haben (Simpson et al., 1981). Trotz dieser unterschiedlichen Wirkungen tritt aber unter beiden Therapien eine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums auf.

Wie beim Tumor SE so ergeben auch die Ergebnisse der Therapien des Tumors BO Anhaltspunkte für die Bedeutung der Senkung der Δ^5-Steroide als Ursache der Tumorwachstumshemmung unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie. Δ^5-Steroide sinken sowohl unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie als auch unter der Hydrocortison-Therapie im Plasma ab. Da jedoch das Wachstum des Tumors BO östrogenabhängig zu sein scheint, ist wahrscheinlich nicht nur die Senkung der Östrogenvorstufen im Plasma, sondern besonders die Senkung des Östrogenplasmaspiegels selbst für die onkostatische Wirkung verantwortlich. Während beim Tumor SE unter der Hydrocortison-Therapie lediglich eine Tendenz zur Verzögerung des Tumorwachstums beobachtet wurde, führte dieselbe Therapie beim Tumor BO zu einem signifikanten Ergebnis. Möglicherweise reicht die Hydrocortisondosis aus, die Plasmaspiegel der Östrogene und Δ^5-Steroide ausreichend zu senken, um eine Wachstumshemmung bei östrogenabhängigen postmenopausalen Tumoren zu erzielen, sie reicht jedoch nicht, den Δ^5-Steroidplasmaspiegel so weit zu supprimieren, daß eine Wachstumshemmung bei prämenopausalen östrogenunab-

hängigen Tumoren auftritt. Da Androstendiol, ein Metabolit des DHEA, an den Östrogenrezeptor gebunden wird (Poortman et al., 1975), mag nicht nur die Senkung des Östrogenspiegels, sondern auch die Senkung des Δ^5-Steroids DHEA für die Wachstumshemmung östrogenabhängiger Tumoren bedeutsam sein.

In wie weit die verminderte Östrogensynthese neben der verminderten Δ^5-Steroidsynthese für den onkostatischen Effekt der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie eine Rolle spielt, könnte ein Vergleich mit der Anti-Tumor-Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie zeigen. Tamoxifen blockiert die Wirkung der unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie noch vorhandenen Östrogene, wodurch eventuell ein noch besserer Therapieerfolg zu erzielen ist, falls Östrogene das Wachstum des Tumors BO dosisabhängig fördern. Corkery et al. (1982) halten es für möglich, daß die relative Senkung des Östrogenspiegels und nicht die absolute Östrogenplasmakonzentration für eine Tumorregression entscheidend ist. In diesem Fall könnte die Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie keine Aufschlüsse über die Bedeutung der Senkung des Östrogenspiegels für den Therapieerfolg liefern. Eigene Ergebnisse in einem kleinen Tumorkollektiv zeigen eine günstige Beeinflussung des Tumorwachstums mit der geringsten relativen Größenzunahme des Tumors BO unter allen untersuchten Therapien bei der Behandlung der Tiere mit Aminoglutethimid, Hydrocortison und Tamoxifen. Allerdings ist die Sterblichkeit in dieser Therapiegruppe hoch, auch wenn kein signifikanter Unterschied zur Sterblichkeit in der Kontrollgruppe besteht. Verglichen mit der Tamoxifen-Therapie postmenopausaler Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom war die Plasmakonzentration der Östrogene nach 4-wöchiger Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie signifikant erniedrigt ($p<0,025$) (Corkery et al., 1982). In einer Studie von Smith et al. (1982) profitierten 37% der postmenopausalen Patientinnen von einer Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie, während in einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe 30% der postmenopausalen Patientinnen unter der Aminoglutethimid+

Hydrocortison-Therapie eine partielle oder komplette Tumorregression zeigten. Um die Therapieerfolge unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Therapie endgültig zu beurteilen, sind jedoch weitere Verlaufsstudien nötig (Smith et al., 1982).

Bei postmenopausalen Patientinnen tritt unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie eine Senkung des Plasmaöstrogenspiegels auf, die der Senkung des Plasmaöstrogenspiegels nach der chirurgischen Adrenalektomie vergleichbar ist (Santen et al., 1981). Trotz der unterschiedlichen Beeinflussung anderer Hormonspiegel in beiden Therapien ließen sich in einer klinischen Studie bei postmenopausalen Patientinnen durch die Adrenalektomie keine besseren Ergebnisse erzielen als durch die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie (Santen et al., 1981). Wegen der geringen Tumoranzahl läßt sich der wachstumshemmende Effekt einer Adrenalektomie in der eigenen Untersuchung nicht beurteilen.

Die Ergebnisse der endokrinen Therapien des von einer postmenopausalen Patientin stammenden ER-positiven und PgR-positiven Tumors BO, der auf ovariektomierte Nacktmäuse transplantiert wurde, weisen auf den therapeutisch günstigen Effekt der Hemmung der adrenalen Steroidhormonsynthese hin. Überraschenderweise war die Hydrocortison-Therapie mit einer Substitutionsdosis ebenso erfolgreich wie die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie. Da die niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie mit weniger Nebenwirkungen als die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie belastet ist, ergeben sich daraus interessante Perspektiven für die Klinik. Wie die Untersuchung zeigt, reichen in bestimmten Fällen niedrige Glukokortikoiddosen zur Hemmung des Tumorwachstums aus. Die für die Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie charakteristische Änderung des postmenopausalen Hormonstatus durch eine Senkung des Östrogenspiegels und der Δ^5-Steroidhormonspiegel bei nur wenig beeinflußten Δ^4-Steroidhormonspiegeln und die Hemmung der extraglandulären Östrogensynthese hatte beim Tumor BO keine bessere onkostatische

Wirkung als die Hydrocortison-Therapie. Entscheidend für die Wachstumshemmung des Tumors BO scheint die Senkung des Östrogenspiegels und die Senkung der Δ^5-Steroidhormonspiegel zu sein, wobei die Hemmung der peripheren Aromatase unter der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie zusätzlich wirksam sein kann. Hydrocortison hat keinen direkten Einfluß auf die Aromatasereaktion, führt aber bei postmenopausalen Patientinnen in einer Substitutionsdosis in gleichem Maße zur Suppression des DHEA-S Spiegels wie eine Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie, während der Östrogenspiegel unter alleiniger Hydrocortisongabe weniger stark sinkt als unter Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gabe (Harris und Dowsett, 1982). Sahen Santen et al. (1982a) die Hauptwirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie in der Hemmung der peripheren Aromatase bei erhaltener Androgensynthese, so ergeben sich aus den eigenen Untersuchungen Anhaltspunkte dafür, daß die Hemmung der Nebennierenrinde beim Tumor BO der entscheidende Mechanismus für die Tumorwachstumshemmung sein könnte.

In jüngster Zeit wird die Hemmung der Aromatase im Tumorgewebe selbst als wesentlicher Mechanismus der Anti-Tumor-Wirkung einer Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie diskutiert. Über die physiologische Bedeutung der Östrogensynthese in der Tumorzelle ist wenig bekannt. Eine Aromataseaktivität wurde sowohl in ER-positiven als auch in ER-negativen Tumoren nachgewiesen. Nach Untersuchungen von Abul-Hajj (1982) handelt es sich jeweils um identische Enzyme. Es wäre zu erwarten, daß Tumoren, die Östrogene synthetisieren, auch Östrogenrezeptoren enthalten, damit das Hormon wirksam sein kann (Miller et al., 1982). Wie MacGuire (1982b) zeigen konnte, können Östrogene in vitro allerdings auch in den Kern translozieren und Antiöstrogene im Kern verdrängen, ohne an den Cytosolrezeptor gebunden zu sein. Möglicherweise sind ER-negative Tumoren durch ihre Fähigkeit, Östrogene selbst zu synthetisieren, östrogenunabhängig (Abul-Hajj, 1975). Bradlow (1982) hält es jedoch für unwahrscheinlich, daß das Aromatasesystem im Tumor mit Ausnahme einiger weniger Tumoren eine quantitative Rolle für die Östrogenkonzentration im Tumor spielt. Die eigenen Therapie-

studie liefert keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Aromatasehemmung im Tumorgewebe alleinige Ursache der onkostatischen Wirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie sein könnte. Beim Tumor BO scheint die adrenale Hemmung bedeutender für eine Anti-Tumor-Wirkung zu sein.

7.4. Bewertung des Therapieerfolges am Nacktmausmodell im Rahmen einer klinischen endokrinen Therapie des menschlichen Mammakarzinoms

In der vorliegenden Arbeit wurde die wachstumshemmende Wirkung endokriner Therapien an menschlichem Mammakarzinomgewebe untersucht. Um eine randomisierte kontrollierte Therapiestudie desselben Tumors zu ermöglichen, wurde das Karzinomgewebe auf Nacktmäuse transplantiert. Für die Bewertung der gewonnenen Ergebnisse im Rahmen einer klinischen endokrinen Therapie ist daher die Konstanz der Eigenschaften des menschlichen Tumors auf einem artfremden Organismus von besonderer Bedeutung. Bastert (1981) konnte zeigen, daß die Transplantattumorzellen nach erfolgreicher Transplantation den Zellen des Orginaltumors weitgehend gleichen. Auch der Rezeptorstatus der Mammakarzinome ändert sich im allgemeinen nicht (Michel et al., 1978). Dies konnte für die transplantierten Tumoren der eigenen Versuche bestätigt werden. Ergab die Rezeptoranalyse mittels Agargel-Elektrophorese für den Tumor SE in der 32. Tierpassage einen positiven ER-Status und einen negativen PgR-Status, so entsprach dies dem Rezeptorstatus der Herkunftsmetastase. Auch der in der 14. Tierpassage ER-positive und PgR-positive Tumor BO entsprach der ER-positiven und PgR-positiven Lymphknotenmetastase, aus der das Transplantationsmaterial gewonnen wurde. Die Transplantation des menschlichen Tumors auf die Nacktmaus bedingt jedoch einige Besonderheiten, die bei der Interpretation der Therapieergebnisse zu berücksichtigen sind. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die Änderung der Tumorhistologie. Sharkey et al. (1978) wiesen darauf hin, daß der Stromaanteil des ursprünglichen Tumors nach der Transplantation abnimmt. Wie Warenius (1980) und Slagel et al. (1982) nachwiesen, werden die menschlichen Stromazellen durch Mäuse-

stromazellen ersetzt. Neueren Befunden zufolge können menschliche Tumorzellen Mäusefibroblasten maligne transformieren (Staab et al., 1983). Eine Änderung des Tumorhistologietyps durch die Transplantation ist ebenfalls möglich. So handelt es sich beim Tumor BO auf der Nacktmaus um ein medulläres Karzinom, dessen Herkunftsgewebe eine solide wachsende Metastase ist und beim Tumor SE auf der Nacktmaus um ein polymorphzelliges medulläres Karzinom, während der Herkunftstumor eine entdifferenzierte polymorphzellige Karzinommetastase ist. Neben der Tumorhistologie ändert sich die Mitoserate des Tumors (Mattern et al., 1981; Sharkey und Bains-Grebner, 1982), wenn auch die Wachstumsgeschwindigkeit ähnlich bleibt (Fortmeyer, 1981). Möglicherweise ist der erhöhte Grundumsatz der Nacktmäuse dafür verantwortlich (Fortmeyer, 1981). Die wohl aber bedeutendste Veränderung des Transplantates nach der Übertragung auf die Nacktmaus betrifft die Malignität des Tumors selbst. Die meisten der vorher invasiv wachsenden Tumoren wachsen nur noch expansiv (Giovanella et al., 1972; Taguchi et al., 1977). Metastasen treten nur noch selten auf (Sharkey et al., 1978). Untersuchungen von Sordat et al. (1974) und Machado et al. (1982) weisen darauf hin, daß die erhöhte Anzahl von "natural killer cells" für diese Veränderung verantwortlich ist (Fortmeyer, 1981).

Die unterschiedlichen Tumoreigenschaften vor und nach der Xenotransplantation machen deutlich, daß Versuche mit dem Nacktmausmodell nur Anhaltspunkte für die Beurteilung der verschiedenen endokrinen Therapien in der klinischen Behandlung des Mammakarzinoms geben können. Dabei erweist sich aber das Nacktmausmodell als quasi in-vivo-Modell des menschlichen Mammakarzinoms dem DMBA-induzierten Rattentumormodell überlegen (Michel et al., 1981). Mit Hilfe des Nacktmausmodells ist eine weitgehend standardisierte vergleichende Untersuchung an menschlichem Tumorgewebe möglich, die bei Patientinnen nicht erreicht werden kann. Die Überlebensrate beim Mammakarzinom wird durch viele Faktoren beeinflußt, die bei der Stadieneinteilung nicht berücksichtigt werden und demzufolge in klinischen Studien oft nicht

standardisiert sind. Da die Erfolgschancen einer endokrinen Therapie bei langsam wachsenden Tumoren besonders groß sind (Cutler, 1974), haben einige der in Tab.5 zusammengestellten Faktoren sicher auch eine Bedeutung für die Beurteilung des endokrinen Therapieerfolges.

Tab.5 In der Stadieneinteilung nicht berücksichtigte prognostische Faktoren für die Überlebensrate beim Mammakarzinom (Herfarth, 1982)

Lokalisation des Primärtumors
Größe der axillären Lymphknoten
Alter der Patientin
Menstruationsstatus
Diagnoseverzögerung
Schwangerschaft
histologischer Typ
Befall der inneren Mammaria-Lymphknoten
histologisches Grading
Sinushistiozytose
Lymphozyteninfiltration des Tumors
Tumorinvasion
extranodales Tumorwachstum
Multizentrizität und bilateraler Befall
Immunfaktoren
Hormonfaktoren (Rezeptoren)
Tumorsensibilität

Das Nacktmausmodell bietet durch die weitgehende Standardisierung die Möglichkeit, exakte Kriterien für einen Therapieerfolg und Prinzipien des Wirkungsmechanismus der einzelnen Therapien zu erarbeiten. Dieser Vorteil ist jedoch mit dem Nachteil der nur exemplarischen Untersuchung verbunden. Gerade in bezug auf die Hormonabhängigkeit der Tumoren gibt es große Unterschiede, wie schon die Variation der Hormonrezeptoren unter den Tumoren verdeutlicht. Auch die beiden

untersuchten Tumoren haben dies gezeigt. Da jedoch durch einen Vergleich der einzelnen Therapien am selben Tumor Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der einzelnen Behandlungsregime aufgestellt werden können, besteht die Möglichkeit, durch Versuche am Nacktmausmodell die Hormonabhängigkeit von Tumoren besser zu verstehen und die Ergebnisse dann einer größeren Patientengruppe nutzbar zu machen. Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag in dieser Richtung. Selbstverständlich bedürfen die aufgestellten Hypothesen einer eingehenden klinischen Prüfung.

Versuche am Nacktmausmodell liefern einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms, um unter bestimmten Tumorvoraussetzungen die Therapie mit der größten Anti-Tumor-Wirkung und den geringsten Nebenwirkungen zu finden. Die endokrine Therapie ist bisher die erfolgreichste Form der Behandlung des disseminierten Mammakarzinoms. Im Vergleich zu anderen Therapien ist die Überlebenszeit der Patientinnen unter der endokrinen Therapie 2-3 mal länger (Peetz et al., 1981). Wenn bisher auch nur ein palliativer Erfolg zu erzielen ist, so ist die Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität doch ein großer Gewinn. Möglicherweise profitieren jedoch nicht nur Patientinnen im Stadium IV der Erkrankung von einer endokrinen Therapie. Es häufen sich die Anzeichen dafür, daß es sich bei der Mammakarzinomerkrankung von Anfang an um eine systemische Erkrankung handelt, auch wenn die Metastasen über viele Jahre hindurch okkult bleiben (Robbins und Cotran, 1979). Das Immunsystem des Körpers scheint mit einer derartigen Metastasierung im allgemeinen fertigzuwerden, insbesondere, wenn die Belastung durch den Primärtumor beseitigt wird. Ob auch Patientinnen im Stadium II der Erkrankung von einer adjuvanten endokrinen Therapie profitieren, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Beeinflussung des Wachstums auf Nacktmäuse xenotransplantierter menschlicher Mammakarzinome durch eine Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie untersucht. An einem von einer prämenopausalen (Tumor SE) und einer postmenopausalen (Tumor BO) Patientin stammenden Tumor wird die Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie mit chirurgisch-ablativen (Ovariektomie, Adrenalektomie), medikamentös-ablativen (Hydrocortison, Aminoglutethimid), antihormonellen (Tamoxifen) und hormonell additiven (Östradiolvalerianat) Therapien sowie Kombinationstherapien rezeptororientiert (ER und PgR) verglichen.

Nach 3-wöchiger Behandlung tritt sowohl beim Tumor SE (ER-positiv, PgR-negativ) als auch beim Tumor BO (ER-positiv, PgR-positiv) unter einigen der untersuchten Therapien eine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums ($p \leq 0{,}05$) auf, doch läßt sich eine Tumorregression unter die Ausgangsgröße in diesem Zeitraum nicht beobachten.

Aminoglutethimid (170 mg/kg/Tag p.o.) in Kombination mit einer Hydrocortison-Kristallsuspension (40 mg/kg/2Tage s.c.) hemmt das Wachstum des Tumors SE nach 3 Wochen signifikant. Ein onkostatischer Effekt wird auch unter der Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Kristallsuspensiongabe (40 mg/kg/2 Tage s.c.), nicht aber unter der Tamoxifen-Therapie (15 mg/kg/3Tage i.m.), Ovariektomie-Therapie und alleiniger Aminoglutethimid-Therapie (170 mg/kg/Tag p.o.) beobachtet. Unter Hydrocortison-Kristallsuspension (40 mg/kg/2Tage s.c.) besteht ein Trend zur Wachstumsverzögerung.

Wie eine 3-wöchige Behandlung thymusaplastischer Nacktmäuse mit der verwendeten Dosierung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie zeigt, ist diese Therapie nicht mit einer erhöhten Letalität verbunden. Da auch die Blutzuckerkonzentrationen nicht erniedrigt sind, bestehen keine Anhaltspunkte für eine toxische Wirkung dieser Therapie auf den Organis-

mus, die indirekt über eine mögliche Blutzuckersenkung zur Tumorwachstumshemmung führen könnte.

Der Vergleich der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie des Tumors SE mit der Wirksamkeit der anderen Therapien spricht für die Bedeutung der Senkung der Δ^5-Steroidhormone als Ursache der wachstumsverzögernden Tumorwirkung der Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapie.

Die Ergebnisse am Tumor BO zeigen eine signifikante Tumorwachstumshemmung unter Tamoxifen (15 mg/kg/3Tage i.m.), Hydrocortison-Kristallsuspension (40 mg/kg/2Tage s.c.), Aminoglutethimid (170 mg/kg/Tag p.o.) + Hydrocortison-Kristallsuspension (40 mg/kg/2Tage s.c.) und Östradiolvalerianat (10 mg/kg/Woche i.m.), nicht aber unter Aminoglutethimid-Monotherapie (170 mg/kg/Tag p.o.). Eine Östrogenabhängigkeit des ER-positiven und PgR-positiven Tumors BO erscheint damit wahrscheinlich.

Im Hinblick auf die Ergebnisse unter den verschiedenen endokrinen Therapien scheint die Senkung der Δ^5-Steroidhormone und die Senkung des Östrogenplasmaspiegels für die Tumorwachstumshemmung des ER-positiven und PgR-positiven Tumors BO eine Rolle zu spielen. Die Hemmung der Nebennierenrinde durch eine Hydrocortison-Substitutionsdosis ist dabei offenbar für den Therapieerfolg ausreichend.

Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration nach 3-wöchiger Therapie des Tumors BO ergibt nur bei der Tamoxifen-Therapie signifikant erniedrigte Werte ($p \leq 0{,}05$).

Weder beim Tumor SE noch beim Tumor BO ergeben sich Anhaltspunkte für eine über die Aufrechterhaltung des Testosteron-Plasmaspiegels, die Hemmung der Tumoraromatase oder der extraglandulären Aromatase vermittelte Anti-Tumor-Wirkung der Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie.

9. Literaturverzeichnis

Abraham, G.E., Chakmakjian, Z.H.: Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomised woman. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 581-587 (1973)

Abt, K.: Problems of repeated significance testing. Controlled Clinical Trials 1, 377-381 (1981)

Abul-Hajj, Y.J.: Metabolism of dehydroepiandrosterone by hormone dependent and hormone independent human breast carcinoma. Steroids 24, 488-500 (1975)

Abul-Hajj, Y.J.: Comparative studies of aromatase inhibitors in relation to the significance of estrogen synthesis in human mammary tumors. Cancer Research (Suppl.) 42, 3373-3377 (1982)

Adam, H.K., Douglas, E.G., Kemp, J.V.: The metabolism of tamoxifen in humans. Biochem. Pharmacol. 27, 145-147 (1979)

Adam, H.K., Patterson, J.S., Kemp, J.V.: Studies on the metabolism and pharmacokinetics of tamoxifen in normal volunteers. Cancer Treat. Rep. 64, 761-764 (1980)

Ahrén, K., Jacobson, D.,: The action of cortison on the mammary glands of rats under various states of hormonal imbalance. Acta Physiol. Scand. 40, 254-274 (1957)

Armstrong, D.T., Papkoff, H.: Stimulation of aromatization of exogenous and endogenous androgens in ovaries of hypophysectomised rats in vivo by follicle-stimulating hormone. Endocrinology 99, 1144-1151 (1976)

Bartova, A., Tibagong, M., Birmingham, M.K.: Steroid-mediated stimulation of aerobic glycolysis by intact mouse adrenal glands in vitro. Endocrinology 89, 1142-1151 (1971)

Bastert, G.: Human mammary tumors in athymic rodents. In: Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Schmidt-Matthiesen H. (Eds.): Thymus aplastic nude mice and rats in clinical oncology. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 153-155 (1981)

Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Eichholz, H., Michel, R.-Th., Huck, R., Schmidt-Matthiesen, H.: Human breast cancer in thymusaplastic nude mice. In: Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Schmidt-Mattiesen, H. (Eds.): Thymusaplastic nude mice and rats in clinical oncology. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 157-182 (1981)

Beard, R.J.: The menopause. MTP Press, Lancaster (1976)

Beatson, G.T.: On treatment of inoperable cases in carcinoma of mamma: suggestion for new method of treatment with illustrative cases. Lancet 2, 104-107 and 162-165 (1896)

Benson, G.K., Cowie, A.T., Folley, S.J., Tindal, J.S.: Recent developments in endocrine studies on mammary growth and lactation. In: Lloyd, C.W. (Ed.): Recent progress in the endocrinology of reproduction. Academic Press, New York, 457-496 (1959)

Billard, R., Mc Donald, P.G.: Inhibition of ovulation in the rat by intrahypothalamic implants of an antioestrogen. J. Endocrinol. 56, 585-590 (1973)

Bloemmen, J., Eyssen, H.: Immunoglobulin levels of sera of genetically thymusless (nude) mice. Eur. J. Immunol. 3, 117-118 (1973)

Bloxham, P.A., Pugh, D.M.: Tamoxifen inhibition of an in vitro oestradiol-induced surface coat change on mouse blastocysts. Br. J. Pharmacol. 60, 517-519 (1977)

Bloxham, P.A., Pugh, D.M., Sharma, S.C.: An effect of tamoxifen (I.C.I. 46,474) on the surface coat of the late preimplantation mouse blastocyst. J. Reprod. Fertil. 45, 181-183 (1975)

Bolte, E., Coudert, S., Lefebvre, Y.: Steroid production from plasma cholesterol. II. In vivo conversion of plasma cholesterol to ovarian progesterone and adrenal C_{19} and C_{21} steroids in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 394-400 (1974)

Bradley, C.J., Kledzik, G.S., Meites, J.: Prolactin and estrogen dependency of rat mammary cancers at early and late stages of development. Cancer Research 36, 319-324 (1976)

Bradlox, H.L.: A reassassment of the role of breast tumor aromatization. Cancer Research (Suppl.) 42, 3382-3386 (1982)

Braunsberg, H.: Factors influencing the estimation of oestrogen receptors in human malignant breast tumors. Eur. J. Cancer 11, 499-507 (1975)

Brown, P.W., Terz, J.J., King, R., Lawrence, W.: Bilateral adrenalectomy for metastatic breast carcinoma. Arch. Surg. 110, 77-81 (1975)

Brule, G.: Co-operative clinical study of 178 patients treated with 'Nolvadex'. The hormonal control of breast cancer, Proceedings of a symposium in Manchester, p.35, 9th June (1976) zitiert in: Heel, R.C., Brogden, R.N., Speigh, T.M., Avery, G.S.: Tamoxifen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of breast cancer. Drugs 16, 1-24 (1978)

Camacho, A.M., Brough, A.J., Cash, R., Wilroy, T.: Adrenal toxicity associated with the administration of an anti-convulsant drug (abstract). J. Pediatr. 6, 852-854 (1966)

Camacho, A.M., Cash, R., Brough, A.M., Wilroy, R.S.: Inhibition of adrenal steroidogenesis by amino-glutethimide and the mechanism of action. JAMA 202 (1), 114-120 (1967)

Capony, F., Rochefort, H.: High affinity binding of anti-estrogen 3H tamoxifen to the 8S estradiol receptor. Mol. Cell. Endocrinol. 11, 181-198 (1978)

Cash, R., Brough, A.J., Cohen, M.N.P., Satoh, P.S.: Aminoglutethimide (Elipten-Ciba) as an inhibitor of adrenal steroidogenesis: mechanism of action and therapeutic trial. J. Clin. Enocrinol. Metab. 27, 1239-1248 (1967)

Catt, K., Moffat, B.: Isolation of internally labelled rat prolactin by preparativ disc electrophoresis. Endocrinology 80, 324-328 (1967)

Chakraborty, J., Hopkins, R., Parke, D.V.: Inhibition studies on the aromatization of androst-4-ene-3,17-dione by human placental microsomal preparations. Biochem. J. 130, 19-20 (1972)

Chamness, G.C., McGuire, W.L.: Methods for analyzing steroid receptors in human breast cancer. In: McGuire, W.L. (ed.): Breast Cancer 3, Plenum Medical Book Company, New York, London, 149-197 (1979)

Cheers, C., Waller, R.: Activated macrophages in congenitally athymic 'nude' mice and in lethally irradiated mice. J. Immunol. 115 (3), 844-847 (1975)

Clark, J.H., Paszko, Z., Peck, E.J.: Nuclear binding and retention of the receptor oestrogen complex: relation to the agonist and antagonist properties of oestriol. Endocrinology 100, 91-96 (1977)

Clemens, J.A., Welsch, C.W., Meites, J.: Effects of hypo-thalamic lesions on incidence and growth of mammary tumors in carcinogen-treated rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 969-972 (1968)

Cohen, M.P., Foa, P.O.: Aminoglutethimide inhibition of adrenal desmolase activity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 1086-1090 (1968)

Cordier, A.C.: Ultrastructure of the thymus in "nude" mice. J. Ultrastructure Research 47, 26-40 (1974 a)

Cordier, A.C.: Ciliogenesis and ciliary anomalies in the thymic cysts of "nude" mice. Cell. Tiss. Research 148, 397-406 (1974 b)

Corkery, J., Leonard, R.C.F., Henderson, C., Gelman, R.S., Hourihan, J., Ascoli, D.M., Salhanick, H.A.: Tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer. Cancer Research (Suppl.) 42, 3409-3413 (1982)

Cutler, S.J.: Classification of extend of disease in breast cancer. Semin. Oncol. 1, 91-96 (1974)

Daniel, C.P., Gaskell, S.J., Bishop, H., Nicholson, R.I.: Determination of tamoxifen and an hydroxylated metabolite in plasma from patients with advanced breast cancer by gas chromatography - mass spectrometry. J. Endocr. 83, 401-408 (1979)

Dao, T.L.: The role of ovarian hormones in initiating the induction of mammary cancer in rats by polynuclear hydrocarbons. Cancer Research 22, 973-981 (1962)

De Sombre, E.R., Kledzig, G., Marshall, S.: Estrogen and prolactin receptor concentration in rat mammary tumours and response to endocrine ablation. Cancer Research 36, 354-358 (1976)

De Sousa, M.A.B., Parrot, D.M.V., Pantelouris, E.M.: The lymphoid tissue in mice with congenital aplasia of the thymus. Clin. Exp. Immunol. 4, 637-644 (1969)

De Sousa, M.A.B., Pritchard, H., Parrot, D.M.V.: An analysis of some morphological features of the lymphoid system in nude mice. In: Rygaard, J., Povlsen, C.O. (eds.): Proc. First Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 119-126 (1974)

DeWys, W.D., Allegra, J.C., Simon, R., Lippman, M.E.: A proposed model for the prediction of response to endocrine therapy in breast cancer from the estrogen receptor status of one site and the number of metastatic sites. Cancer Research 40 (7), 2423-2427 (1980)

Dexter, R.N., Fishman, L.M., Ney, R.L. Liddle, G.W.: Inhibition of adrenal corticoid synthesis by aminoglutethimide: studies of the mechanism of action. J. Clin. Endocrinol. 27, 473-480 (1967)

Diamond, E.J., Koprak, S., Shen, S.K., Hollander, V.P.: The conversion of an ovariectomy-nonresponsive to an ovariectomy-responsive mammary tumor strain. Cancer Research 36, 77-80 (1976)

Dix, C.J., Jordan, V.C.: Subcellular effects of monohydroxytamoxifen in the rat uterus: steroid receptors and mitosis. J. Endocrinol. 85, 393-404 (1980)

Dolenská, S., Holub, M., Mandi, B.: Bone marrow stem cell potential in mice bearing the nu gene. Folia Biol. (Praha) 24, 421-423 (1978)

Douglas, J.S., Nicholis, P.J.: The urinary excretion of aminoglutethimide in man. J. Pharm. Pharmacol. 17, 115-117 (1965)

Dunn, O.J.: Multiple comparisons using rank sums. Technometrics 6, 241 (1964)

Edwards, D.P., McGuire, W.L.: 17α-Estradiol is a biologically active estrogen in human breast cancer cells in tissue culture. Endocrinology 107, 884-91 (1980)

Ensor, D.M. (ed.): Comparative endocrinology of prolactin. Chapman and Hall, London (1978)

Erikson, H.A.: Mechanism of action of estrogens and anti-estrogens. Scand. J. Clin. Lab. Inv. 37 (Suppl. 147), 79 (1977)

Eversole, W.J., Thompson, D.J.: Effects of amino-glutethimide on ovarian structure and function. Fedn. Proc. 26, 535 (1967)

Farese, R.V.; Effects of ACTH and cyclic-AMP in vitro on incorporation of 3H-leucine and 14C-orotic acid into protein and RNA in the presence of an inhibitor of cholesterol side chain cleavage. Endocrinology 85, 1209-1212 (1969)

Feherty, P., Farrer-Brown, G., Kellie, A.E.: Oestradiol receptors in carcinoma and benign disease of the breast: an in vitro assay. Br. J. Cancer 25, 697-710 (1971)

Fichman, M., Littenberg, G., Woo, J., Horton, R.: The effect of prostaglandin (PG A_1) on adrenal function in man. Adv. Biosci. 9, 313 (1972)

Flanagan, S.P.: "Nude", a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. Genet. Research Camb. 8, 295-309 (1966)

Fletcher, W.S., Leung, B.S., Davenport, C.E.: The prognostic significance of estrogen receptors in human breast cancer. Am. J. Surg. 135, 372-374 (1978)

Flint, A.P., Grinwich, D.L., Armstrong, D.T.: Control of ovarian cholesterol ester biosynthesis Biochem. J. 132, 313-321 (1973)

Fogh, J., Tiso, T., Orfeo, T., Fogh, J.M., Daniels, W.P., Sharkey, F.E.: Analysis of human tumor growth in nude mice. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice, Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 447-456 (1982)

Folley, S.J. (ed.): The physiology and biochemistry of lactation. Thomas, Springfield, Illinois (1956)

Fortmeyer, H.P.: Das standardisierte Versuchstier und seine Umwelt. Symp. über Versuchstierhaltung, Barcelona 30.5.1979 (Symposiumband überreicht von der Firma Altromin international Tier-Labor-Service)

Fortmeyer, H.P.: Thymusaplastische Maus (nu/nu), thymusaplastische Ratte (rnu/rnu). Haltung, Zucht, Versuchsmodelle. Schriftenreihe Versuchstierkunde, Verlag Paul Parey, Berlin Hamburg (1981)

Fortmeyer, H.P., Bastert, G.: Breeding and maintenance of nu/nu mice and rnu/rnu rats. In: Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Schmidt-Matthiesen, H. (eds.): Thymus aplastic nude mice and rats in clinical oncology. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1981)

Fracchia, A.A., Randall, H.T., Farrow, J.H.: The results of adrenalectomy in advanced breast cancer in 500 consecutive patients. Surg. Gynecol. Obstet. 125, 747-756 (1967)

Fromson, J.M., Sharp, D.S.: The selective uptake of tamoxifen by human uterine tissue. J. Obstet. Gynaecol. Br. Common Commonwealth 81, 321-323 (1974)

Fromson, J.M., Pearson, S., Bramah, S.: The metabolism of tamoxifen (I.C.I. 46,474). Part I: in laboratory animals. Xenobiotica 3, 693-709 (1973 a)

Fromson, J.M., Pearson, S., Brahmah, S.: The metabolism of tamoxifen (I.C.I. 46,474). Part II: in female patients. Xenobiotica 3, 711-714 (1973 b)

Funder, J.W.: Steroid antagonists. Pharmacological effects, and physiological roles? J. Steroid Biochem. 11, 87-91 (1979)

Galand, P., Flandroy, L., Mairesse, N.: Relationship between the estrogen induced protein IP and other parameters of estrogenic stimulation. A hypothesis.
Life Science 22, 217-238 (1978)

Galbut, D.L., Wallach, M.K., Brown, A.S., Rosato, E., Johnson, J., Rosato, F.E.: Bilateral adrenalectomy in treatment of disseminated breast cancer.
Am. J. Surg. 131, 267-269 (1976)

Gallez, Gh ., Heuson, J.C., Waelbroeck, Ch.: Growth-stimulating effect of nafoxidine on rat mammary tumor after ovariectomy. Eur. J. Cancer 9, 699-700 (1973)

Gardner, D.G., Wittliff, J.L.: Characterization of a distinct glucocorticoid-binding protein in the lactating mammary gland of the rat. Biochim. Biophys. Acta 320, 617-627 (1973)

Gardner, B., Thomas, A.N., Gordon, G.S.: Antitumor efficancy of prednisone and sodium liothyronine in advanced breast cancer. Cancer (Phil.) 15, 334-337 (1962)

Gaunt, R., Steinetz, B.G., Chart, J.J.: Pharmacologic alteration of steroid hormone functions. Clin. Pharm. Therap. 9, 657-681 (1968)

Giannopoulos, G., Gorski, J.: Estrogen receptors: quantitative studies on transfer of estradiol from cytoplasmic to nuclear binding sites. J. Biol. Chem. 246, 2524-2529 (1971)

Giovanella, B.C., Stehlin, J.S.: Assessment of the malignant potential of cultured cells by injection in "nude" mice. In: Rygaard, J., Povlsen, C.O. (eds.): Proc. First Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 279-284 (1974)

Giovanella, B.C., Yim, S.O., Stehlin, J.S., Williams, L.J.jr: Development of invasive tumors in the nude mouse after injection of cultured human melanoma cells. J. Natl. Cancer Inst. 48, 1531-1533 (1972)

Goldenberg, I.S., Waters, N., Ravdin, R.S., Ansfield, F.J., Segaloff, A.: Androgenic therapy for advanced breast cancer in women. J. Am. Med. Assoc. 223, 1267-1268 (1973)

Golder, M.P., Phillips, M.E.A., Fahmy, D.R., Preece, P.E., Jones, V., Henks, J.H., Griffiths, K.: Plasma hormones in patients with advanced breast cancer treated with tamoxifen. Eur. J. Cancer 12, 719-723 (1976)

Götze, S.: Einfluß des Antiöstrogens Tamoxifen auf das Milchdrüsenwachstum der weiblichen Ratte. Dissertationsschrift, Medizinische Fachbereiche der Freien Universität Berlin (1981)

Gower, D.B., Modifiers of steroid-hormone metabolism: a review of their chemistry, biochemistry and clinical applications. J. Steroid Biochem. 5, 501-523 (1974)

Graves, P.E., Salhanick, H.A.: Stereoselective inhibition of araomatase by enantiomers of aminoglutethimide. Endocrinology 105, 52-57 (1979)

Graves, P.E., Uzgiris, V.I., Salhanick, H.A.: Modification of enzymatic activity and difference spectra of cytochrome P-450 from various sources by cholesterol side chain cleavage inhibitors. Steroids 35, 543-559 (1980)

Griswold, D.P., Green, C.H.: Observations on the hormone sensitivity of 7,12-dimethylbenzanthracene-induced mammary tumours in the Sprague Dawley rat. Cancer Research 30, 819-826 (1970)

Groom, G.V., Griffiths, K.: Effect of the antiestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol, and progesterone in normal premenopausal women. J. Endocrinol. 70, 421-428 (1976)

Groscurth, P., Müntener, M., Töndury, G.: The postnatal development of the thymus in the nude mouse. 1. Light microscopic observations. In: Rygaard, J., Povlsen, C.O. (eds.): Proc. First Intern. Workshop Nude Mice, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 31-36 (1974)

Guignard, M.M., Pesquies, P.C., Serrurier, B.D., Merino, D.B., Reinberg, A.E.: Circadian rhythms in plasma levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, Δ4-androstendione, testosterone and dihydrotestosterone of healthy young man. Acta Endocrinologica 94, 536-545 (1980)

Hahnel, R., Twaddle, E., Vivian, A.B.: Estrogen receptors in human breast cancer II. In vitro binding of estradiol by benign and malignant tumors. Steroids 18, 681-708 (1971)

Hair, J.: The morphogenesis of thymus in nude and normal mice. In: Rygaard, J., Povlsen, C.O. (eds.): Proc. First Intern. Workshop on Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 23-30 (1974)

Harper, M.J.K., Walpole, A.L.: Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. Nature (Lond.) 212, 87 (1966)

Harper, M.J.K., Walpole, A.L.: A new derivate of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. J. Reprod. Fertil. 13, 101-119 (1967)

Harper, H.A., Löffler, G., Petrides, P.E., Weiss, L.: Physiologische Chemie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1975)

Harris, A.L., Dowsett, M., Jeffcoate, S.L., McKinna, J.A., Morgan, M., Smith, I.E.: Endocrine and therapeutic effects of aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 55, 718-722 (1982)

Harvey, H.A., Santen, R.J., Osterman, J., Samojlik, E., White, D.S., Lipton, R.N., and A.: A comparative trial of transsphenoidal hypophysectomy and estrogen suppression with aminoglutethimide in advanced breast cancer. Cancer 43, 2207-2214 (1979)

Harvey, H.A., Lipton, A., White, D.S., Santen, R.J., Boucher, A.E., Shafik, A.S., Dixon, R.J., and members of the Central Pennsylvania Oncology Group: Cross-over comparison of tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer. Cancer Research (Suppl.) 42, 3451-3453 (1982)

Hayward, J.L., Carbone, P.P., Heuson, J-C., Kumaoka, S., Segaloff, A., Rubens, R.D.: Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Eur. J. Cancer 13, 89-94 (1977)

Heel, R.C., Brogden, R.N., Speight, T.M., Avery, G.S.: Tamoxifen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of breast cancer. Drugs 16, 1-24 (1978)

Hellstrom, J., Franksson, C.: Adrenalectomy in cancer of the breast. In: Currie, A.R., Illingsworth, C.F.W. (eds.): Endocrine aspects of breast cancer, E.&S. Livingstone, Edinburgh, 5 (1958)

Henderson, C.I., Canellos, G.P.: Cancer of the breast: the past decade (second of two parts). New Engl. J. Med. 302, 78-90 (1980)

Herberman, R.B.: Natural cell-mediated cytotoxicity in nude mice. In: Fogh, J., Giovanella, B.C. (eds.): The nude mouse in experimental and clinical research. Academic Press, New York, San Francisco, London (1978)

Herberman, R.B., Nunn, M.E., Lavrin, D.H.: Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specifity. Int. J. Cancer 16, 216-229 (1975)

Herfarth, Ch.: Die Bedeutung der Radikalität für die operative Therapie des Mammakarzinoms. In: Frischbier, H.-J. (ed.): Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 180-185 (1982)

Hitl, G.: Vergleichende pharmakodynamische und pharmakokinetische Untersuchungen mit Cyclophosphamid und dem Cyclophosphamidmetaboliten 4-Hydroxycyclophosphamid. Diplomarbeit, Fachbereich Biologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M. (1977)

Holden, H.T., Herberman, R.B., Santoni, A., Nunn, M.E.: Natural cell-mediated cytotoxicity in nude mice. In: Houchens, D.P., Ovejera, A.A. (eds.): Proc. Symp. on the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 81-92 (1978)

Holub, M., Rossmann, P., Tlaskalová, H., Vidmarová, H.: Thymus rudiment of the athymic nude mouse. Nature 256, 491-493 (1975)

Holub, M., Rossmann, P., Mandi, B.: The dysgenetic thymus complex of the nude mouse. Fol. Biol. (Praha) 24, 416-418 (1978)

Horrobin, D,F. (ed.): Prolactin 1977. Eden Press, Montreal (1977)

Horsley, J.S. III, Alrich, E.M., Sears, H.R., Wright, C.B.: Adrenalectomy for metastatic mammary carcinoma. Ann. Surg. 173, 906-912 (1971)

Hortling, H., Malmio, K., Hiisi-Brummer, L., Bjorkesten, G. af: Endocrine therapy of metastasing breast cancer. Acta Med. Scand. 172 (Suppl. 385), 1-37 (1962)

Horwitz, K.B., McGuire, W.L.: Antiestrogens in breast cancer. In: McGuire, W.L. (ed.): Breast cancer. Volume 2: Experimental biology. Plenum Medical Book Company, New York, London, 155-204 (1978)

Horwitz, K.B., Costlow, M.E., McGuire, W.L.: MCF-7: A human breast cancer cell line with estrogen, androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors. Steroids 26, 785-795 (1975)

Hsueh, A.J.W., Peck, E.J.jr., Clark, J.H.: Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. Endocrinology 98, 438-444 (1976)

Huggins, C., Bergenstal, D.M.: Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. Cancer Research 12, 134-141 (1952)

Huggins, C., Grand, L.C., Brillantes, F.P.: Mammary cancer induced by a single feeding of polynuclear hydrocarbons and its suppression. Nature 189, 204-207 (1961)

Hughes, S.W.M., Burley, D.M.: Aminoglutethimide, a "side-effect" turn to therapeutic advantage. Postgrad. Med. J. 46, 409-416 (1970)

Ingle, J.N., Ahmann, D.L., Green, S.J., Edmonson, J.H., Bisel, H.F., Kools, L.K., Nichols, W.C., Creagan, E.T., Hahn, R.G., Rubin, J., Frytak, S.: Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. New Engl. J. Med. 304, 16-20 (1981)

Ip, M.M.: Functionality of estrogen receptor and tamoxifen treatment of R3327 Dunning rat prostate adenocarcinoma. Cancer Research 40, 2188-2193 (1980)

Itoh, G.: Electron microscopic studies on the adrenal of rat treated with aminoglutethimide. Nagoya J. Med. Sci. 34, 183-190 (1971)

Jensen, E.V., Polley, T.Z., Smith, S., Block, E., Ferguson, D.J., De Sombre, E.R.: Prediction of hormone dependency in human breast cancer. In: McGuire, W.L., Carbone, P.P., Vollmer, E.P. (eds.): Estrogen receptors in human breast cancer, Raven Press, New York, 37-55 (1975)

Jordan, V.C.: Prolonged antioestrogenic activity of I.C.I. 46,474 in the ovariectomized mouse. J. Reprod. Fertil. 42, 251-258 (1975)

Jordan, V.C.: Antiestrogenic and antitumour properties of tamoxifen in laboratory animals.
Cancer Treat. Rep. 60, 1409-1419 (1976)

Jordan, V.C.: The pharmacology of tamoxifen with special reference to the control of hormone-dependent cancer. In: Agarwal, M.K. (ed.): Antihormones. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 235-252 (1979)

Jordan, V.C., Allen, K.E.: Evaluation of the antitumour activity of the non-steroidal antioestrogen monohydroxy-tamoxifen in the DMBA-induced rat mammary carcinoma model. Eur. J. Cancer 16, 239-251 (1980)

Jordan, V.C., Dix, C.J.: Effect of oestradiol benzoate, tamoxifen and monohydroxytamoxifen on immature rat uterine progesterone receptor synthesis and endometrial cell division. J. Steroid Biochem. 11, 285-291 (1979)

Jordan, V.C., Dowse, L.J.: Tamoxifen as an antitumour agent: effect on estrogen binding. J. Endocrinol. 68, 297-303 (1976)

Jordan, V.C., Koerner, S.: Inhibition of oestradiol binding to mouse uterine and vaginal oestrogen receptors by triphenylethylenes. J. Endocrinol. 64, 193-194 (1975)

Jordan, V.C., Koerner, S.: Tamoxifen as an anti-tumour agent: role of oestradiol and prolactin. J. Endocrinol. 68, 305-311 (1976)

Jordan, V.C., Jaspan, T.: Tamoxifen as an anti-tumour agent: oestrogen binding as a predictive test for tumour response. J. Endocrinol. 68, 453-460 (1976)

Jordan, V.C., Naylor, K.E.: The binding of (^{3}H) oestradiol-17ß in the immature rat uterus during the sequential administration of nonsteroidal antioestrogens. Br. J. Pharma. 65, 167-173 (1979)

Jordan, V.C., Dix, C.J., Naylor, K.E., Prestwich, G., Rowsby, L.: Nonsteroidal antiestrogens: their biological effect and potential mechanism of action. J. Tox. Environmental Health 4, 363-390 (1978 b)

Jordan, V.C., Rowsby, L., Dix, C.J., Prestwich, G.: Dose-related effects of non-steroidal anti-oestrogens and oestrogens on measurement of cytoplasmic oestrogen receptors in the rat and mouse uterus. J. Endocrinol. 78, 71-81 (1978a)

Jordan, V.C., Allen, K.E., Dix, C.J.: Pharmacology of tamoxifen in laboratory animals. Cancer Treatment Rep. 64, 745-759 (1980)

Kahnt, F.W., Neher, R.: Über die adrenale Steroid-Biosynthese in vitro. III. Selektive Hemmung der Nebennierenrindenfunktion. Helv. Chim. Acta 49, 725-732 (1966)

Kaiser-Kupfer, M.I., Lippman, M.E.: Tamoxifen retinopathy. Cancer Treat. Rep. 62, 315-320 (1978)

Kameya, T., Shimosato, Y., Hayashi, H., Tsumuraya, M.: Growth and differentiation of hormon-producing human tumors in nude mice. In: Nomura, T. et al. (eds.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 405-416 (1977)

Kashiwagi, K., Carraway, R.E., Salhanick, H.A.: Amino acid composition of cytochrom P-450scc from bovine corpus luteum. Biochem. Biophys. Research Commun. 105, 110-116 (1982 a)

Kashiwagi, K., MacDonald, A.B., Salhanick, H.A.: Inhibition of cholesterol side chain cleavage by active site directed antibody to corpus luteum cytochrom P-450. J. Biol. Chem. 257, 2212-2217 (1982 b)

Katzenellenbogen, B.S., Ferguson, E.R.: Antiestrogen action on the uterus: biological ineffectiveness of nuclear bound oestradiol after anti-estrogen. Endocrinology 97, 1-12 (1975)

Kaye, S.B., Woods, R.L., Fox, R.M., Tattersall, M.H.N.: The treatment of metastatic breast cancer with aminoglutethimide. Aust. NZ. J. Med. 11(4), 370-374 (1981)

Kennedy, B.J.: Massive oestrogen administration in premenopausal women with metastatic breast cancer. Cancer 15, 641-648 (1962)

Kiang, D.T., Kennedy, B.J.: Factors affecting estrogen receptors in breast cancer. Cancer 40, 1571-1576 (1977)

Kiang, D.T., Frenning, D.H., Goldman, A.I., Ascensao, V.F., Kennedy, B.J.: Estrogen receptors and responses to chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. New Eng. J. Med. 299, 1330-1334 (1978)

King, R.J.B., Cowan, D.M., Inman, D.R.: The uptake of 6,7-^{3}H oestradiol by dimethylbenzanthracene-induced rat mammary tumours. J. Endocrinol. 32, 83-90 (1965)

Kinkred, B.: Nude mice in immunology. Progress in Allergy 26, 137-238 (1979)

Korenman, S.G.: Radio-ligand binding assay of specific estrogens using a soluable uterine macromolecule. J. Clin. Endocrinol. 28, 127-130 (1968)

Korenman, S.G.: Relation between estrogen inhibitory activity and binding to cytosol of rabbit and human uterus. Endocrinology 87, 1119-1123 (1970)

Koseki, Y., Zava, D.T., Chamness, G.C., McGuire, W.L.: Estrogen receptor translocation and replenishment by the antiestrogen tamoxifen. Endocrinology 101, 1104-1110 (1977)

Kowal, J.: Adrenal cells in tissue culture. IV. Use of an inhibitor of steroid synthesis for the study of ACTH action. Endocrinology 85, 270-279 (1969)

Kurl, R.N., Morris, I.D.: Differential depletion of cytoplasmic high affinity oestrogen receptors after the in vivo administration of the antioestrogens clomiphen, MER-25 and tamoxifen. Br. J. Pharmacol. 62, 487-493 (1978)

Kurl, R.N., Morris, N.M.: Clomiphen and tamoxifen action in the rat uterus. J. Endocrinol. 85, 519-524 (1980)

Kuzma, J.F.: Breast. In: Anderson, W.A.D., Kissane, J.M. (eds.): Pathology. Volume II. C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1776-1801 (1977)

Labhsetwar, A.P.: Role of estrogens in ovulation: a study using the estrogen-antagonist I.C.I. 46474. Endocrinology 87, 542-551 (1970)

Lawrence, B.V., Santen, R.J., Lipton, A., Harvey, H.A., Hamilton, R., Mercurio, T.: Pancytopenia induced by aminoglutethimide in the treatment of breast cancer. Cancer Treat. Rep. 62, 1581-1583 (1978)

Lawrence, B.V., Lipton, A., Harvey, H.A., Santen, R.J., Wells, S.A., Cox, C.E., White, D.S., Smart, E.K.: Influence of estrogen receptor status on response of metastatic breast cancer to aminoglutethimide therapy. Cancer 45, 786-791 (1980)

LeClerq, G., Heuson, J.C., Schoenfeld, R., Mattheiem, W.H., Tagnon, H.J.: Estrogen receptors in human breast cancer. Eur. J. Cancer 9, 665-673 (1973)

Legha, S.S., Davis, H.L., Muggia, F.M.: Hormonal therapy of breast cancer: new approaches and concepts. Ann. Intern. Med. 88, 69-77 (1978)

Leis, H.P.: Risikofaktoren zur Entwicklung des Mammakarzinoms. In: Frischbier, H.-J. (ed.): Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 6-11 (1982)

Lemon, H.M.: Prednisone therapy of advanced mammary cancer. Cancer 12, 93-107 (1959)

Leung, B.S.: Hormonal dependency of experimental breast cancer. In: McGuire, W.L. (ed.): Hormones, receptors, and breast cancer. Raven Press, New York, 219-261 (1978)

Leung, B.S., Sasaki, G.H.: On the mechanisms of prolactin and estrogen action in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat. II. In vivo tumor responses and estrogen receptor. Endocrinology 97, 564-572 (1975)

Lingeman, C.H.: Hormones and hormomimetic compounds in the ethiology of cancer. In: Lingeman, C.H.: Carcinogenitic hormones. Springer Verlag, Berlin, 1-48 (1979)

Lippman, M.: Discussion comments. Proceedings of a symposium on hormonal control of breast cancer, Alderley Park, 24th Sept. 1975, 41 (1975)

Lippman, M., Bolan, G., Huff, K.: The effects of estrogens and antiestrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. Cancer Research 36, 4595-4601 (1976 a)

Lippman, M., Bolan, G., Huff, K.: Interaction of antiestrogens with human breast cancer in long-term tissue culture. Cancer Treat. Rep. 60, 1421-1429 (1976 b)

Lippman, M., Bolan, G., Huff, K.: The effects of glucocoticoids and progesterone on hormone-responsive human breast cancer long-term tissue culture. Cancer Research 36, 4602-4609 (1976 c)

Lippman, M., Monaco, M.E., Bolan, G.: Effects of estrone, estradiol, and estriol on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. Cancer Research 37, 1901-1907 (1977)

Lipsett, M.B.: Why corticoids are effective against a wide variety of cancers. Ann. N.Y. Acad. Sci. 230, 489-490 (1974)

Lipton, A., Santen, R.J.: Medical adrenalectomy using aminoglutethimide and dexamethasone in advanced breast cancer. Cancer 33, 503-512 (1974)

Lipton, A., Harvey, H.A., Santen, R.J., Boucher, A., White, D., Bernath, A., Dixon, R., Richards, G., Shafik, A.: Randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. Cancer Research (Suppl.) 42, 3434-3436 (1982)

Lloyd, C.W., Lobotsky, J., Baird, D.T., McCracken, J.A., Weisz, J., Pupkin, M., Zanartu, J., Puga, J.: Concentration of unconjugated androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women; the normal menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, 155-166 (1973)

Lodmell, D.L., Cent, R.R., Pusateri, A.M., Ewalt, L.C.: Inhibition of encephalomyocarditis virus replication by macrophages from athymic (nude) mice sensitized with nonviable Mycobacterium tuberculosis. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice. Vo.1. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 157-167 (1982)

Longcope, C., Pratt, J.H., Schneider, S.H., Fineberg, S.E.: Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46, 146-152 (1978)

Loor, F., Roelantis, G.E.: High frequency of T lineage lymphocytes in nude mouse spleen. Nature (Lond.) 251, 229-230 (1974)

Loor, F., Roelants, G.E.: Immunfluorescence studies of a possible prethymic T-cell differentiation in congenitally athymic (nude) mice. Ann. N.Y. Accad. Sci. 254, 226-241 (1975)

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)

Lyne, C., Gower, D.B., Lessof, M.H.: Effects of aminoglutethimide and SU 10'603 on the biosynthesis of C19 steroids. J. Endocrinol. 61, XVI-XVII (1974)

Maass, H.: Endokrine Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms. Gynäkologe 10, 183-187 (1977)

MacFarlane, J.K., Fleizer, D., Fazekas, A.G.: Studies on estrogen receptors and regression in human breast cancer. Cancer 45(12), 2998-3003 (1980)

Machado, E.A., Lozzio, B.B., Lozzio, C.B., Lair, S.V., Maxwell, P.A.: Study of the metastatic process in nude mice. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice. Vo.2. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 391-402 (1982)

Mac Leod, R.M.: Regulation of prolactin secretion. In: Martini, L., Ganon, W.F. (eds.): Frontiers in neuroendocrinology. Vol. 14, Raven Press, New York, 169-194 (1976)

Magalhaes, M.C., Magalhaes, M.M.: Ultrastructural alterations produced in rat adrenal by aminoglutethimide. A stereologic and cytochemical study. Endocrinology 90, 444-452 (1972)

Major, J.S., Green, B., Heald, P.J.: Interactions of estradiol-17ß and tamoxifen in the uterus of the pregnant rat. J. Endocrinol. 71, 315-324 (1976)

Manni, A., Pearson, O.H.: Antiestrogen-induced remissions in premenopausal women with stage IV breast cancer: effects on ovarian function. Cancer Treat. Rep. 64, 779-785 (1980)

Manni, A., Trujillo, J., Marshall, J.S., Pearson, O.H.: Antiestrogen-induced remissions in stage IV breast cancer. Cancer Treat. Rep. 60, 1445-1450 (1976)

Manni, A., Trujillo, J.E., Pearson, O.H.: Predominant role of prolactin in stimulating the growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumor. Cancer Research 37, 1216-1220 (1977)

Manni, A., Trujillo, J.E., Marshall, J.S., Brodney, J., Pearson, O.H.: Anti-hormone treatment of stage IV breast cancer. Cancer 43, 444-450 (1979)

Manni, A., Arafah, B., Pearson, O.H.: Changes in endocrine status following antiestrogen administration to premenopausal and postmenopausal women. In: Sutherland, R.L., Jordan, V.C. (eds.): Non-steroidal antiestrogens. Academic Press, Inc., New York, 435-452 (1981)

Marek, J., Thoenes, W., Motlik, K.: Lipoide Transformation der Mitochondrien in Nebennierenrindenzellen nach Aminoglutethimid (Elipten Ciba). Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 6, 116-131 (1970)

Marek, J., Pfeifer, U., Motlik, K.: Hypertrophie des glatten endoplasmatischen Reticulums in Nebennierenrindenzellen nach Aminoglutethimid. Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 8, 36-41 (1971)

Mason, R.C., Chetty, U., Miller, W.R., Hawkins, R.A., Forrest, A.P.M.: Aminoglutethimide and advanced breast cancer. Biochem. Soc. Trans. 8, 301 (1980)

Matsuzawa, A., Yamamoto, T., Mizuno, Y.: Cytoplasmic progesterone receptor in mouse mammary tumors. In: McGuire, W.L. (ed.): Hormones, receptors, and breast cancer. Raven Press, New York, 263-280 (1978)

Mattern, J., Wayss, K., Haag, D., Kaufmann, M., Toomes, H., Volm, M.: The growth of human lung tumors in nude mice. In: Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Schmidt-Matthiesen, H. (eds.): Thymus aplastic nude mice and rats in clinical oncology. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 359-363 (1981)

Mc Donald, P.G.: The effect of hypothalamic stimulation and progesterone on ovulation in female rats treated with the oestrogen antagonist I.C.I. 46474. Acta Endocrinol. (Copenhagen) 72, 345-350 (1973)

McGuire, W.L.: Endocrine therapy of breast cancer. Annu. Rev. Med. 26, 353-363 (1975)

McGuire, W.L.: Physiological principles underlying endocrine therapy of breast cancer. In: McGuire, W.L. (ed.): Breast cancer. Volume 1: Current approaches to therapy. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 217-262 (1977)

McGuire, W.L.: Hormone receptors: their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy. Semin. Oncol. 5, 428-433 (1978)

McGuire, W.L.: Discussion at the Conference "Aromatase: New Perspectives for Breast Cancer," December 6 to 9, 1981, Key Biiscayne, Fla. In: Cancer Research (Suppl.) 42, 3422-3423 (1982 b)

McGuire, W.L.: New strategies for investigating antiestrogen action in breast cancer. Cancer Research (Suppl.) 42, 3420-3422 (1982 a)

McGuire, W.L., De La Garza, M.: Similarity of the estrogen receptor in human and rat mammary carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 548-552 (1973)

McGuire, W.L., Horwitz, K.B.: Progesterone receptors in breast cancer. In: McGuire, W.L. (ed.): Hormones, receptors, and breast cancer. Raven Press, New York, 31-42 (1978)

McGuire, W.L., Chamness, G.C., Costlow, M.E., Shepherd, R.E.: Hormone dependence in breast caner. Metab. Clin. Exp. 23, 75-100 (1974)

McGuire, W.L., Carbone, P.P., Sears, M.E., Escher, G.C.: Estrogen receptors in human breast cancer: an overview. In: McGuire, W.L., Carbone, P.P., Vollmer, E.P. (eds.): Estrogen receptors in human breast cancer. Raven Press, New York, 1-7 (1975 a)

McGuire, W.L., Pearson, O.H., Segaloff, A.: Predicting hormone responsiveness in human breast cancer. In: McGuire, W.L., Carbone, P.P., Vollmer, E.P. (eds.): Estrogen receptors in human breast cancer. Raven Press, New York, 17-30 (1975 b)

McGuire, W.L., Horwitz, K.B., Pearson, O.H., Segaloff, A.: Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Cancer 39, 2934-2947 (1977)

McGuire, W.L., Horwitz, K.B., Zava, D.T., Garola, R.E., Chamness, G.C.: Hormones in breast cancer: update 1978. Metabolism 27, 487-501 (1978)

McNatty, K., Makris, A., Reinhold, V.N., DeGrazia, C., Osathanondt, R., Ryan, K.J.: Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. Steroids 34, 429-443 (1979)

Meites, J.: Mammary growth and lactation. In: Cole, H.H., Cupps, P.T. (eds.): Reproduction in domestic animals, Vol. 1, Academic Press, New York, 539-593 (1959)

Mercer, W.D., Carlson, C.A., Wahl, T.M., Teague, P.D.: Identification of estrogen receptors in human breast cancer cells by immunofluorescence. Am. J. Clin. Pathol. 70, 330 (1978)

Michel, R.-Th.:Rezeptororientierte hormonelle und hormonell-zytostatische Therapieversuche an menschlichen Mammakarzinomen nach Heterotransplantation auf nu/nu-Mäuse. Habilitationsschrift, Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M (1982)

Michel, R.-Th., Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Nord, G., Schmidt-Matthiesen, H.: Effect of ablative, additive and anti-estrogen (Tamoxifen) treatment on the tumor growth of transplanted breast cancers in nude mice. Acta Endocrinol. 87,(Suppl. 215), 141-142 (1978)

Michel, R.-Th., Schmidt-Matthiesen, H., Bastert, G., Stegmüller, H., Eichholz, H.: Die präklinische Testung neuer Antiöstrogene an Nacktmaus-Serientransplantaten menschlicher Mammakarzinome. Wissenschaftliche Informationen 2 (Jahrg. 7), 325-329 (1981)

Milgrom, E., Thi, L., Atger, M., Baulieu, E.E.: Mechanisms regulating the concentration and conformation of progesterone receptor(s) in the uterus. J. Biol. Chem. 248, 6366-6374 (1973)

Miller, L.K., Tuazon, Fe. B., Niu, En-Mei, Sherman, M.R.: Human breast tumor estrogen receptor: effects of molybdate and electrophoretic analyses. Endocrinology 108, 1369-1378 (1981)

Miller, W.R., Hawkins, R.A., Forrest, A.P.M.: Significance of aromatase activity in human breast cancer. Cancer Research (Suppl.) 42, 3365-3368 (1982)

Misbin, R.J.: Aminoglutethimide for metastatic breast cancer. Ann. Intern. Med. 86, 828-829 (1977)

Misbin, R.J., Canary, J., Willard, D.: Aminoglutethimide in the treatment of Cushing's syndrome. J. Clin. Pharmacol. 16, 645-651 (1976)

Moore, R.N., Penney, D.P., Averill, K.T.: Fine structural and biochemical effects of aminoglutethimide and o,p-DDD on rat adrenocortical carcinoma 494 and adrenals. Anat. Rec. 198, 113-124 (1980)

Morales, A., Connolly, J.G., Mobbs, B.G., Kraus, A.: Effects of aminoglutethimide on the prostate glands of rats - a preliminary study. Can. J. Surg. 14, 154-160 (1971)

Mouridsen, H., Palshof, T., Patterson, J., Battersby, L.: Tamoxifen in advanced breast cancer. Cancer Treat. Reviews 5, 131-141 (1978)

Mouridsen, H., Salimtschik, M., Dombernowsky, P., Gelshoj, K., Palshof, T., Rorth, M., Daehnfeldt, J.L., Rose, C.: Therapeutic effects of tamoxifen versus combined tamoxifen and diethylstilbestrol in advanced breast cancer in post-menopausal women. In: Mouridsen, H., Palshof, T. (eds.): Breast cancer: experimental and clinical aspects. Pergamon Press, Elmsford N.Y., 107-110 (1980)

Müller, J., Baumann, K.: Multifactorial regulation of the final steps of aldosterone biosynthesis in the rat. J. Steroid Biochem. 5, 795-800 (1974)

Murray, R.M.L., Pitt, P.: Aminoglutethimide in tamoxifen-resistant patients: the Melbourne experience. Cancer Research (Suppl.) 42, 3437-3441 (1982)

Murray, F.T., Santner, S., Samojlik, E., Santen, R.J.: Serum aminoglutethimide levels: studies of serum half-life, clearance and patient compliance. Clin. Pharmacol. 19, 704-711 (1979)

Naftolin, F., Ryan, K.J., Davis, I.J., Reddy, V.V., Flores, F., Petro, Z., Kuhn, M.: The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. Recent Prog. Horm. Research 31, 295-319 (1975)

Nagasawa, H. Yanai, R.: Effects of prolactin or growth hormones on growth of carcinogen-induced mammary tumors of adreno-ovariectomized rats. Int. J. Cancer 6, 488-495 (1970)

Nathanson, I.T.: Clinical investigative experience with steroid hormones in breast cancer. Cancer 5, 754-762 (1952)

Neumann, F., Schenck, B.: Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen. In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (eds.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 310-359 (1977)

Newsome, H.H.jr, Brown, P., Terz, J., Lawrence, W.jr: Plasma steroids and clinical response with medical adrenalectomy for advanced breast cancer (abstract). Clin. Research 24, 379 A (1976)

Newsome, H.H., Brown, P.W., Terz, J.J., Lawrence W.jr: Medical and surgical adrenalectomy in patients with advanced breast cancer. Cancer 39, 542-546 (1977)

Newsome, H.H., Brown, P.W., Terz, J.J., Lawrence, W.jr: Medical adrenalectomy and plasma steroids in advanced breast carcinoma. Surgery 83, 83-89 (1978)

Nicholson, R.I., Golder, M.P.: The effect of synthetic anti-oestrogens on the growth and biochemistry of rat mammary tumours. Eur. J. Cancer 11, 571-579 (1975 a)

Nicholson, R.I., Golder, M.P.: The effect of ICI 46474 and ICI 79792 on the growth and biochemistry of rat mammary tumours. Acta Endocrinol. 80 (Suppl. 199), 284 (1975 b)

Nicholson, R.I., Golder, M.P., Davies, P., Griffiths, K.: Effects of oestradiol-17ß and tamoxifen on total and accessable cytoplasmatic oestradiol-17ß receptors in DMBA-induced rat mammary tumours. Eur. J. Cancer 12, 711-717 (1976)

Nicholson, R.I., Syne, J.S., Daniel, C.P., Griffiths, K.: The binding of tamoxifen to oestrogen receptor protein under equilibrium and non-equilibrium conditions. Eur. J. Cancer 15, 317-329 (1979)

Nimrod, A., Ryan, K.J.: Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 367-379 (1975)

Nishino, Y.: Pharmakologie der Antiöstrogene. Gynäkologie 12, 199-211 (1979)

Nomura, Y., Abe, Y., Yamagata, J., Takenaka, K.: Possible retention of the estrogen-binding capacity after endocrine ablation therapy in the rat and human breast cancer. Gan. 67, 101-104 (1976)

O'Grady, J.E., Armstrong, E.M., Moore, I.A.R., Vass, M.A.: Effect of tamoxifen (ICI-46,474) on mitosis in the uterus of the rat during the early stages of pregnancy. J. Endocr J. Endocrinol. 63, 19P (1974)

Ohsawa, N., Ueyama, Y., Morita, K., Kondo, Y.: Heterotransplantation of human functioning tumors to nude mice. In: Nomura, T. et al. (eds.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 395-404 (1977)

Oka, T., Topper, Y.J.: Hormone-dependent accumulation of rough endoplasmic reticulum in mouse mammary epithelial cells in vitro. J. Biol. Chem. 246, 7701-7707 (1971)

Pantelouris, E.M.: Absence of the thymus in a mouse mutant. Nature (Lond.) 217, 370-371 (1968)

Patterson, J.S., Battersby, L.A.: Tamoxifen: an overview of recent studies in the field of oncology. Cancer Treat. Rep. 64, 775-778 (1980)

Pearson, O.H., Llerena, O., Llerena, L., Molina, A., Butler, T.P.: Prolactin dependent rat mammary cancer. A model for man? Trans. Assoc. Am. Physicians 82, 225-238 (1969)

Pearson, O.H., Manni, A., Arafah, B. M.: Antiestrogen treatment of breast cancer: an overview. Cancer Research (Suppl.) 42, 3424-3429 (1982)

Peetz, M.E., Awrich, A.E., Moseley, H.S., Keenan, E.J., Davenport, C.E., Fletcher, W.S.: Results of oophorectomy by menstrual and estrogen receptor states in patients with metastatic breast cancer. Am. J. Surg. 141, 554-558 (1981)

Phil, A., Sander, S., Brennhovd, I., Olsnes, S.: Predictive value of estrogen receptors in human breast cancer. In: McGiure, W.L., Carbone, P.P., Vollmer, E.P. (eds.): Estrogen receptors in human breast cancer, Raven Press, New York, 193-203 (1975)

Pittman, J.A., Brown, R.W.: Antithyroid and antiadrenocortical activity of aminoglutethimide. J. Endocrinol. Metab. 26, 1014-1016 (1966)

Plotz, E.J., Friedlaender, R.L.: Endocrinology in women over 65 years of age. Clin. Obstet. Gynecol. 10, 466-480 (1967)

Poortman, J., Prenen, J.A.C., Schwarz, F., Thijissen, J.H.H.; Interaction of Δ^5-androstene-3ß,17ß-diol with estradiol and dihydrotestosterone receptors in human myometrium and mammary cancer tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 373-379 (1975)

Priestman, T., Baum, M., Jones, V., Forbes, J.: Comparative trial of endocrine versus cytotoxic treatment in advanced breast cancer. British Med. J. 1, 1248-1250 (1977)

Pritchard, K.I., Thomson, D.B., Myers, R.E., Sutherland, D.J.A., Mobbs, B.G., Meakin, J.W.: Tamoxifen therapy in premenopausal patients with metastatic breast cancer. Cancer Treat. Rep. 64, 787-796 (1980)

Racela, A.jr, Azarnoff, D., Svoboda, D.: Mitochondrial cavitation and hypertrophy in rat adrenal cortex due to aminoglutethimide. Lab. Invest. 21, 52-60 (1969)

Raff, M.C., Wortis, H.H.: Thymus dependence of Θ-bearing cells in the peripheral lymphoid tissues of mice. Immunology 18, 931-942 (1970)

Rastogi, G.K., Dash, R.J., Sharma, B.R., Shawhney, R.C., Sialy, R.: Circadian responsiveness of the hypothalamic-pituitary axis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 798-804 (1976)

Ratzkowski, E., Hochman, A.: Survival of patients with "recurrent" or inoperable carcinoma of the breast with special consideration of the effect of hormonal treatment. Cancer 14, 300-307 (1961)

Raynaud, J.P.: R5020, a tag for the progestin receptor. In: McGuire, W.L., Raynaud, J.P., Baulieu, E.E. (eds.): Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues. (Progress in cancer research and therapy, Vol.4). Raven Press, New York, 9-21 (1977)

Reed, N.D., Crowle, P.K., Booth, R.S., Munoz, J.J.: Thymus dependence of specific homocytotropic antibody production and intestinal mast cell accumulation. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice, Vol.1. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 147-156 (1982)

Reid, L.M., Holland, J., Jones, C., Wolf, B., Niwayama, G., Williams, R., Kaplan, N.O., Sato, G.: Some of the variables affecting the success of transplantation of human tumors into the athymic nude mouse. In: Houchens, D.P., Ovejera, A.A. (eds.): Proc. Symp. On the Use of Athymic (Nude) Mice in Cancer Research. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 107-121 (1978)

Robbins, S.L., Cotran, R.S.: Breast. In: Robbins, S.L., Cotran, R.S.: Pathologic basis of disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1305-1336 (1979)

Roberts, D., Takenaka. T., Jones, J.M.: Detection of IgE in congenitally athymic (nude) mice. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice, Vol.1. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 243 (1982)

Rochefort, H., Capony, F.: Estradiol dependent decrease of binding inhibition by antiestrogens (a possible test of receptor activation). Biochem. Biophys. Res. Commun. 75, 277-285 (1977)

Rorke, E.A., Katzenellenbogen, B.S.: Comparative effects of estrogen and antiestrogens on enzyme activities in R3230AC rat mammary tumors and uteri of tumor-bearing animals. Cancer Research 40, 3158-3162 (1980)

Rosen, P.P., Mendendez-Bolet, C.J., Nisselbaum, J.S., Urban, J.A., Mike, V., Fracchia, A., Schwartz, M.K.: Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. Cancer Research 35, 3187-3194 (1975)

Ruh, T.S., Baudendistel, L.J.: Different nuclear binding sites for antiestrogen and estrogen receptor complexes. Endocrinology 100, 420-426 (1977)

Ruh, T.S., Baudendistel, L.J., Ruh, M.F.: Antiestrogen action in the immature rat. In: Agarwal, M.K. (ed.): Antihormones. Eslevier/North Holland Biochemical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 199-217 (1979)

Ryan, K.J., Petro, Z.: Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and theca cells. J. Clin. Endocrinol. 26, 46-52 (1966)

Rygaard, J.: Thymus & Self. Immunbiology of the mouse mutant nude. (1973)

Rygaard, J.: Immunodeficiency in nude mice. In: Bastert, G., Fortmeyer, H.P., Schmidt-Matthiesen, H. (eds.): Thymus aplastic nude mice and rats in clinical oncology. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 3-13 (1981)

Rygaard, J., Povlsen, C.O.: Heterotransplantation of a human malignant tumor to the mouse mutant nude. Acta Path. Microbiol. Scand. 77, 758-760 (1969)

Sachs, L.: Angewandte Statistik. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1974)

Saez, S., Martin, P.M., Chouvet, C.D.: Estradiol and progesterone receptor levels in human breast adenocarcinoma in relation to plasma estrogen and progesterone levels. Cancer Research 38, 3468-3473 (1978)

Salas-Trepat, J.M., Vallet-Strouve, C.: Binding of the estradiol receptor from calf uterus to the chromatin: active forms. Biochim. Biophys. Acta 371, 186-202 (1974)

Salhanick, H.A.: Basic studies of aminoglutethimide. Cancer Research (Suppl.) 42, 3315-3321 (1982)

Samojlik, E., Santen, R.J.: Adrenal suppression with aminoglutethimide. III. Comparison of plasma Δ^4- and Δ^5-steroids in postmenopausal women treated for breast carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 717-724 (1978)

Samojlik, E., Santen, R.J., Wells, S.A.: Adrenal suppression with aminoglutethimide. II. Differential effects of aminoglutethimide on plasma androstenedione and estrogen levels. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 480-487 (1977)

Samojlik, E., Santen, R.J., Kirschner, H.A., Ertel, N.H.: Steroid hormone profiles in women treated with aminoglutethimide for metastatic carcinoma of the breast. Cancer Research (Suppl.) 42, 3349-3352 (1982)

Santen, R.J.: Aminoglutethimide: scientific profile. In: Santen, R.J., Henderson, I.C. (eds.): Ed.2 Pharmamanual Aminoglutethimide, S. Karger AG., Basel, Switzerland (1981)

Santen, R.J.: Discussion at the Conference "Aromatase: New Perspectives for Breast Cancer", December 6 to 9, 1981, Key Biscayne, Fla. In: Cancer Research (Suppl.) 42, 3418-3419 (1982 a)

Santen, R.J.: Discussion at the Conference "Aromatase: New Perspectives for Breast Cancer", December 6 to 9, 1981, Key Biscayne, Fla. In: Cancer Research (Suppl.) 42, 3439-3440 (1982 b)

Santen, R.J., Samojlik, E.: Medical adrenalectomy for treatment of metastatic breast carcinoma. In: McGuire, W.L.(ed.): Breast cancer. Vol. 3: Current topics. Plenum Medical Book Company, New York, London, 79-114 (1979)

Santen, R.J., Wells, S.A.: The use of aminoglutethimide in the treatment of patients with metastatic carcinoma of the breast. Cancer 46, 1066-1074 (1980)

Santen, R.J., Lipton, A., Kendall, J.: Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism. JAMA 230, 1661-1665 (1974)

Santen, R.J., Wells, S.A., Cohn, N., Demers, L.M., Misbin, R.I., Foltz, E.L.: Compensatory increase in TSH secretion without effect on prolactin secretion in patients treated with aminoglutethimide. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 739-746 (1977 a)

Santen, R.J., Wells, S.A., Runić, S., Gupta, S., Kendall, J., Ruby, E.B., Samojlik, E.: Adrenal suppression with aminoglutethimide. I. Differential effects of aminoglutethimide on glucocorticoid metabolism as a rationale for use of hydrocortisone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 469-479 (1977 b)

Santen, R.J., Samojlik, E., Lipton, A., Harvey, H., Ruby, E.B., Wells, S.A., Kendall, J.: Kinetic, hormonal and clinical studies with aminoglutethimide in breast cancer. Cancer 39, 2948-2958 (1977 c)

Santen, R.J., Santner, S., Davis, B., Veldhuis, J., Samojlik, E., Ruby, E.: Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma, J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 1257-1265 (1978)

Santen, R.J., Samojlik, E., Wells, S.A.: Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethimide. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51, 473-477 (1980)

Santen, R.J., Worgul, T.J., Samojlik, E., Interrante, A., Boucher, A.E., Lipton, A., Harvey, H.A., White, D.S., Smart, E., Cox, C., Wells, S.A.: A randomized trial comparing surgical adrenalectomy with aminoglutethimide plus hydrocortisone in women with advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 305, 545-551 (1981)

Santen, R.J., Santner, S.J., Tilsen-Mallett, N., Rosen, H.R., Samojlik, E., Veldhuis, J.D.: In vivo and in vitro pharmacological studies of aminoglutethimide as aromatase inhibitor. Cancer Research (Suppl.) 42, 3353-3359 (1982 b)

Santen, R.J., Worgul, T.J., Lipton, A., Harvey, H., Boucher, A., Samojlik, E., Wells, S.A.: Aminoglutethimide as treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Ann. Intern. Med. 96, 94-101 (1982 a)

Sarfaty, G.: Hormonal concomitants of breast cancer. Presented at V International Congress of Endocrinology, Hamburg, Germany, July 18-24 (1976)

Sarff, M., Gorski, J.: Control of estrogen binding protein concentration under basal condition and after estrogen administration. Biochemistry 10, 2557-2563 (1971)

Sasaki, G.H., Leung, B.S.: Prolactin stimulation of estrogen receptor in vitro in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumor. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 8, 409-412 (1974)

Sato, V.L., Waksal, S.D., Herzenberg, L.A.: Identification and separation of pre-T-cells from nu/nu mice. Differentiation by preculture with thymic reticulepithelial cells. Cell. Immunol. 24, 173 - 185 (1976)

Scatchard, G.: The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 600-672 (1949)

Schindler, A.E., Ebert, A., Frederick, E.: Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissues. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 627-630 (1972)

Schmidt-Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1979)

Schteingart, D.E., Conn, J.W.: Effects of aminoglutethimide upon adrenal function and cortisol metabolism in Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 1657-1666 (1967)

Schteingart, D.E., Cash, R., Conn, J.W.: Aminoglutethimide and metastatic adrenal cancer. JAMA 198, 1007-1010 (1966)

Schweikert, H.U., Milewich, L., Wilson, J.D.: Aromatization of androstenedione by cultured human fibroblasts. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 785-795 (1976)

Segaloff, A.: Hormones and mammary carcinogenesis. In: McGuire, W.L. (ed.): Breast cancer. Vol. 2: Experimental biology. Plenum Medical Book Company, New York, London, 1-22 (1978)

Selye, H.: The effect of cortisol upon the mammary glands. Acta Endocrinol. (Copenhagen) 17, 394-401 (1954)

Sharkey, F.E., Bains-Grebner, M.: Increasing mitotic activity in human tumors transplanted to athymic nude mice. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice, Vol. 2. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 457-462 (1982)

Sharkey, F.E., Fogh, J.M., Hajdu, S.I., Fritzgerald, P.J., Fogh, J.: Experience in surgical pathology with human tumor growth in the nude mouse. In: Fogh, J., Giovanella, B.C. (eds.): The nude mouse in experimental and clinical research. Academic Press, New York, San Francisco, London (1978)

Sheppard, H., Beaseley, J.N., Wacker, J.L.: The influence of NADPH or its generating system on corticosteroid biosynthesis by rat adrenal homogenates. Fed. Proc. 25, 551 (1966)

Shin, S., Reid, L.C., Colburn, P.C., Kadish, A.S., Fleischer, N.: Development of transplantable functional endocrine tumor lines in nude mice. In: Nomura, T., et al. (eds.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 375-393 (1977)

Shome, B., Parlow, A.F.: Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear amino acid sequence. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 1112-1115 (1977)

Shyamala, G.: Estradiol receptors in mouse mammary tumors - absence of the transfer of bound estradiol from the cytoplasm to the nucleus. Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 1623-1630 (1972)

Siegenthaler, W. (ed.): Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 360-385 (1979)

Siiteri, P.K.: Review of studies on estrogen biosynthesis in the human. Cancer Research (Suppl.) 42, 3269-3273 (1982)

Silverstein, M.J., Byron, R.L.jr., Vonemoto, R.H., Riihimaki, D.U., Schuster, G.: Bilateral adrenalectomy for advanced breast cancer: a 21-year experience. Surgery 77, 825-832 (1975)

Silverswärd , C., Gustafsson, J.-A., Gustafsson, S.A., Humla, S., Nordenskjöld, B., Wattgren, A., Wrange, Ö.: Estrogen receptor concentrations in 269 cases of histologically classified human breast cancer. Cancer 45, 2001-2005 (1980)

Simpson, E.R., Ackerman, G.E., Smith, M.E., Mendelson, C.R.: Estrogen formation in stromal cells of adipose tissue of women: induction by glucocorticoids. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78, 5690-5694 (1981)

Sinha, D., Cooper, D., Dao, T.L.: The nature of estrogen and prolactin effect of mammary tumorigenesis. Cancer Research 33, 411-414 (1973)

Skidmore, J.R., Walpole, A.L., Woodburn, J.: Effect of some triphenylethanes on estradiol binding in vitro to macromolecules from uterus and anterior pituitary. J. Endocrinol. 52, 289-298 (1972)

Slagel, D.E., Bevins, W.B., Beasley, J.J.: Phenotypic character of serially heterotransplanted tumors in athymic mice. In: Reed, N. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice, Vol. 2. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 589-599 (1982)

Smith, I.E., Fritzharris, B.M., McKinna, J.A., Fahmy, D.R., Nash, A.G., Neville, A.M., Gazet, J.-C., Ford, H.T., Powles, T.J.: Aminoglutethimide in the treatment of metastatic breast carcinoma. Lancet 2, 646-649 (1978)

Smith, I.E., Harris, A.L., Morgan, M., Gazet, J.-C., McKinna, J.A.: Tamoxifen versus aminoglutethimide versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in the treatment of advanced breast carcinoma. Cancer Research (Suppl.) 42, 3430-3433 (1982)

Sordat, B., Fritsche, R., Mach, J.-P., Carrel, S., Ozzello, L., Cerrotini, J.-C.: Morphological and functional evaluation of human solid tumours serially transplanted in nude mice. In: Rygaard, J., Povlsen, C.O. (eds.): Proc. First Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 269-278 (1974)

Sordat, B., Merenda, C., Carrel, S.: Invasive growth and dissemination of human solid tumors and malignant cell lines grafted subcutaneously to newborn nude mice. In: Nomura, T., et al. (eds.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 313-326 (1977)

Spang-Thomsen, M., Nielson, A., Visfeldt, V.: Growth curves of three human malignant tumors transplanted to nude mice. Exp. Cell. Biol. 48, 138-154 (1980)

Staab, H.J., Heilbronner, H., Kömpf, J., Anderer, F.A., Schrader, M.: Induktion eines neoplastischen Wachstums von Nacktmausfibroblasten durch humane xenotransplantierte Karzinomgewebe. Arbeitstagung "Menschliche Malignome auf nu/nu-Mäusen", Frankfurt am Main, 11. und 12. März 1983, abstract 3.6, 20 (1983)

Stárka, L., Motlik, K., Marek, J.: Failure of aminoglutethimide to produce changes in morphology and steroid biosynthesis of rat testicles. Endocrinol. Exp. (Bratisl.) 6, 165-170 (1972)

Stegner, H.-E.: Morphologie prämaligner und maligner Veränderungen der Mamma. Gynäkologe 10, 129-139 (1977)

Sterental, A., Dominguez, J.M., Weissman, C., Pearson, O.H.: Pituitary role in estrogen dependency of experimental mammary cancer. Cancer Research 23, 481-484 (1963)

Stewart, H.J., Forrest, A.P.M., Gunn, J.M., Hamilton, T., Langland, A.O., McFadyen, I.J., Raab, G., Roberts, M.M.: The tamoxifen trial. A double blind comparison with stilbesterol in postmenopausal women with advanced breast cancer. In: Mouridsen, H.T., Palshof, T. (eds.): Breast cancer - experimental and clinical aspects. Pergamon Press, Elmsford, New York, 83-88 (1980)

Stiles, C.D., Desmond, W., Chuman, L.M., Sato, G., Saier, M.H.jr.: Growth control of heterologous tissue culture cells in the congenitally athymic nude mouse. Cancer Research 36, 1353-1360 (1976)

Stoll, B.A.: Corticosteroids in the therapy of advanced mammary cancer. Brit. Med. J. 5351, ii 210-214 (1963)

Stoll, B.A.: Hormonal influences in tumour development. In: Stoll, B.A.: Hormonal management in breast cancer. Pitman Medical Publishing Company ltd., London, 6-12 (1969 a)

Stoll, B.A.: Hormonal sensitivity. In: Stoll, B.A.: Hormonal management in breast cancer. Pitman Medical Publishing Company ltd., London, 3-5 (1969 b)

Stoll, B.A.: Corticosteroid therapy. In: Stoll, B.A.: Hormonal management in breast cancer. Pitman Medical Publishing Company ltd., London, 74-87 (1969 c)

Stoll, B.A.: Oestrogen therapy. In: Stoll, B.A.: Hormonal management in breast cancer. Pitman Medical Publishing Company ltd., London, 54-67 (1969 d)

Strax, P.: Die Zielsetzung bei der Durchführung von Reihenuntersuchungen zur Früherkennung des Mammakarzinoms. In: Frischbier, H.-J. (ed.): Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 63-68 (1982)

Strobl, J.S., Lippman, M.E.: Studies of steroid hormone effects on human breast cancer cells in long-term tissue culture. In: McGuire, W.L. (ed.): Hormones, receptors, and breast cancer. Raven Press, New York, 85-106 (1978)

Tagnon, H.J.: Role of hormones in the modern treatment of advanced breast cancer. In: Heuson, J.C., Mattheiem, W.H., Rozencweig, M. (eds.): Breast cancer: trends in research and treatment. Raven Press, New York, 187-192 (1976)

Taguchi, T., Fujita, M., Usugane, M.: Heterotransplantation of various human and canine tumors in nude mice. In: Nomura, T., et al. (eds.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 305-312 (1977)

Tamaoki, N., Esaki, K.: Electron microscopic observation of the thymus and lymph nodes of the nude mouse. In: Rygaard, J., Povlsen, C.O. (eds.): Proc. First Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 43-50 (1974)

Tamaoki, N., Habu, S., Sato, T., Akatsuka, A., Okumura, K., Kasai, M., Saito, M.: Characterization and strain difference of natural killer cells in nude mice. In: Reed, N.D. (ed.): Proc. Third Intern. Workshop Nude Mice, Vol. 2. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart, 413-421 (1982)

Taylor, C.R., Cooper, C.L., Curman, R.J., Goebelsmann, U., Markland, F.S.: Detection of estrogen receptor in breast and endometrial carcinoma by the immunoperoxidase technique. Cancer 47, 2634-2640 (1981)

Thatcher, W.W., Tucker, H.A.: Adrenal function during prolonged lactation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134, 915-918 (1970)

Thompson, E.B., Lippman, M.E.: Mechanism of action of glucocorticoids. Metabolism 23, 159-202 (1974)

Träger, L.: Steroidhormone. Biosynthese, Stoffwechsel, Wirkung. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

Treulings, F.A.G., Treurniet, R.E., VanGilse, H.A.: Proc. of the V International Congress of Endocrinology, Hamburg, Germany, July 18-24, abstract 136, 55 (1976)

Turcot-Lemay, L., Kelly, P.A.: Characterization of estradiol, progesterone, and prolactin receptors in nitrosomethylurea-induced mammary tumors and effect of antiestrogen treatment on the development and growth of these tumors. Cancer Research 40, 3232-3240 (1980)

Turkington, R.W.: Prolactin receptors in mammary carcinoma cells. Cancer Research 34, 758-763 (1974)

Turkington, R.W., Underwood, L.E., Van Wyk, J.J.: Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. N. Engl. J. Med. 285, 707-710 (1971)

Turkington, R.W., Majumder, G.C., Kadohama, N., MacIndoe, J.H., Frantz, W.L.: Hormonal regulation of gene expression in mammary cells. Recent Prog. Horm. Res. 29, 417-455 (1973)

Ueyama, Y., Morita, K., Yokoyama, M., Kondo, Y., Tamaoki, N., Ohsawa, N., Nomura, T.: Establishment and maintenance of human malignant tumors serially transplanted to nude mice. In: Nomura, T., et al. (eds.): Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 365-374 (1977)

Vignon, F., Rochefort, H.: Estrogen receptor studies in experimental tumors. Proc. 10th Meeting on Mammary Cancer, Kobe, Japan,42 (1976)

Volk, H., Deupree, R.J., Goldenberg, I.S., Wilde, R.C., Carabasi, R.A., Escher, G.C.: A dose response evaluation of delta-1-testololactone in advanced breast cancer. Cancer 33, 9-13 (1974)

Wakeling, A.E., Slater, S.R.: Estrogen-receptor binding and biological activity of tamoxifen and its metabolites. Cancer Treat. Rep. 64, 745-761 (1980)

Warenius, H.M.: Identification and separation of mouse and human components of heterotransplanted human tumours. In: Sparrow, S. (ed.): Immunodeficient animals in cancer research. MacMillan Press, London, 207-220 (1980)

Watson, J., Alam, M.: Oestrogen synthesis during delayed implantation in the rat. Contraception 13, 101-107 (1976)

Watson, J., Howson, J.W.H.: Inhibition by tamoxifen of the stimulatory action of FSH on oestradiol-17ß synthesis by rat ovaries in vitro. J. Reprod. Fertil. 49, 375-376 (1977)

Watson, J., Anderson, F.B., Alam, M., O'Grady, J.E., Heald, P.J.: Plasma hormones and pituitary luteinizing hormone in the rat during the early stages of pregnancy and after post-coital treatment with tamoxifen (ICI 46,474). J. Endocrinol. 65, 7-17 (1975)

Wells, S.A., Santen, R.J., Lipton, A., Haagensen, D.E., Ruby, E.J., Harvey, H., Dilley, W.G.: Medical adrenalectomy with aminoglutethimide: clinical studies in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma. Ann. Surg. 187, 475-484 (1978)

Wells, S.A., Worgul, T.J., Samojlik, E., Boucher, A.E., Lipton, A., Harvey, H., White, D., Smart, E., Cox, C., Santen, R.J.: Comparison of surgical adrenalectomy to medical adrenalectomy in patients with metastatic carcinoma of the breast. Cancer Research (Suppl.) 42, 3454-3457 (1982)

Welsch, C.W., Meites, J.: Prolactin and mammary carcinogenesis. In: Sharma, R.K., Criss, W.E. (eds.): Endocrine control in neoplasia. Raven Press, New York (1978)

Whipple, C.A., Colton, T., Strauss, J.M., Hourihan, J., Salhanick, H.A.: Comparison of luteolytic potencies of aminoglutethimide enantiomers in the rabbit and rat. Endocrinology 103, 1605-1610 (1978)

Whipple, C.A., Grodzicki, R.L., Hourihan, J., Salhanick, H.A.: Effects of cholesterol side chain cleavage inhibitors on 11ß-hydroxylation: linkage of mitochondrial oxygenase systems. Steroids 37, 673-679 (1981)

Wilson, R.E., Piro, A.J., Aliapoulios, M.A., Moore, F.D.: Evaluation of adrenalectomy and hypophysectomy in the treatment of metastatic cancer of the breast. Cancer 24, 1322-1330 (1969)

Wittliff, J.L., Savlov, E.D.: Estrogen-binding capacity of cytoplasmic forms of the estrogen receptors in human breast cancer. In: McGuire, W.L., Carbone, P.P., Vollmer, E.P. (eds.): Estrogen receptors in human breast cancer. Raven Press, New York, 73-91 (1975)

Woods, J.W., Liddle, G.W., Standl, E.G., Michelakis, A.M., Brill, A.B.: Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin. Arch. Intern. Med. 123, 366-370 (1969)

Worgul, T.J., Kendall, J., Santen, R.J.: Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal function after long term suppression by aminoglutethimide and hydrocortisone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 53, 879-882 (1981)

Wortis, H.H., Nehlsau, S., Owens, J.J.: Abnormal development of the thymus in "nude" mice. J. Exp. Med. 134, 681-692 (1971)

Yonemoto, R,H., Tan, M.S.C., Byron, R.L., Richimaki, D.U., Kealing, J., Jacobs, W.: Randomized sequential hormonal therapy versus adrenalectomy for metastatic breast cancer. Cancer 39, 547-555 (1977)

Zipori, D., Trainin, N.: Defective capacity of bone marrow from nude mice to restore lethally irradiated recipients. Blood 42, 671-678 (1973)

Ergänzungen zum Literaturverzeichnis

Abul-Hajj, Y.J., Iverson, R., Kiang, D.T.: Aromatization of androgens by human breast cancer. Steroids, 33, 205-222 (1979)

Dao, T.L.: Estrogen synthesis in human breast tumor and its inhibition by testololactone and bromoandrostenedione. Cancer Research (Suppl.) 42, 3338-3341 (1982)

Li, K., Adams, J.B.: Aromatization of testosterone and oestrogen receptor levels in human breast cancer. J. Steroid. Biochem. 14, 269-272 (1981)

Varella, R.M., Dao, T.L.: Estrogen synthesis and estrogen binding by human mammary tumors. Cancer Research 38, 2439-2443 (1978)

Harris, A.L., Dowsett, M.: Endocrine effects of aminoglutethimide in advanced postmenopausal breast cancer. In: Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, Number 53: Aminoglutethimide, an alternative endocrine therapy for breast carcinoma. Condensed proceedings of an international symposium held on 25th May 1982 at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Regents Park, London, p9-13 (1982)

Wagner, R.K.: Characterization and assay of steroid hormone receptors and steroid-binding serum proteins by agargel electrophoresis at low temperature. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 1235 (1972)

Wagner, R.K.: Extracellular and intracellular steroid binding proteins. Properties, discrimination, assay and clinical application. Acta Endocrinologica 88, Suppl. 218 (1978)

10. Tabellen und Abbildungen

Tab.6 Vorversuch - Tiergewichte der Kontrollgruppe, der niedrig-dosierten Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapiegruppe und der hoch-dosierten Aminoglutethimid+Hydrocortison-Therapiegruppe (Dosierungen siehe Abschnitt 2.4) bei Versuchsbeginn (a) und bei Versuchsende (b).

Kontrollgruppe

a)	22,0 g	27,0 g	21,2 g	30,0 g	27,7 g
	28,0 g	24,1 g	27,6 g	27,5 g	26,0 g
	25,0 g				
b)	23,0 g	29,6 g	21,0 g	31,1 g	26,3 g
	29,0 g	25,3 g	28,7 g	27,5 g	27,0 g

niedrig-dosierte Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe

a)	15,0 g	24,6 g	26,6 g	20,3 g	18,0 g
	14,1 g	22,4 g	16,0 g	20,4 g	22,0 g
	23,1 g	25,2 g	21,7 g	21,0 g	16,5 g
	20,4 g	22,3 g	19,4 g	24,0 g	18,0 g
	22,1 g	17,1 g	20,2 g	23,5 g	
b)	19,6 g	27,5 g	21,7 g	14,3 g	16,5 g
	23,9 g	20,5 g	21,0 g	16,1 g	24,4 g
	25,8 g	21,7 g	17,2 g	23,5 g	17,5 g
	21,0 g	24,3 g	20,5 g	23,5 g	19,5 g
	22,2 g	18,1 g			

hoch-dosierte Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe

a)	19,5 g	16,5 g	22,7 g	22,2 g	24,0 g
	25,2 g	30,3 g	26,3 g	22,0 g	19,5 g
	21,5 g	18,0 g	24,1 g	24,5 g	21,4 g
	20,0 g	19,4 g	25,7 g	28,3 g	21,3 g
	21,0 g	19,5 g	22,0 g		

b) 21,1 g 22,5 g 16,5 g 15,2 g 20,5 g
19,0 g 20,0 g

Tab.7 Tumor SE - Kontrollgruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	8x7	56	9x7	63	11x9	99	14x9	126
2	6x5	30	8x6	48	12x8	96	14x9	126
3	6x6	36	8x7	56	20x10	200	25x17	425
4	5x5	25	17x5	85	21x10	210	26x13	333
5	6x4	24	7x5	35	17x8	136	19x16	304
6	6x5	30	6x6	36	-	-	-	-
7	5x5	25	7x6	42	-	-	-	-
8	8x7	56	10x7	70	13x10	130	20x16	320
9	5x4	20	8x6	48	11x10	110	17x11	187
10	5x5	25	8x6	48	13x9	117	17x12	204
11	7x7	49	13x10	130	19x13	247	24x15	360
12	7x7	49	11x11	121	14x14	196	18x14	252
13	7x7	49	13x9	117	18x13	234	20x15	300
14	5x5	25	12x11	132	16x16	256	23x21	483
15	10x8	80	20x12	240	23x14	322	25x19	475
16	7x5	35	10x10	100	15x15	225	18x16	288

Tumor SE - Kontrollgruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,13	1,77	2,25
2	1	1,60	3,20	4,20
3	1	1,56	5,56	11,81
4	1	3,40	8,40	13,52
5	1	1,46	5,67	12,67
6	1	1,20	-	-
7	1	1,68	-	-
8	1	1,25	2,32	5,71
9	1	2,40	5,50	9,35
10	1	1,92	4,68	8,16
11	1	2,65	5,04	7,35
12	1	2,47	4,00	5,14
13	1	2,39	4,78	6,12
14	1	5,28	10,24	19,32
15	1	3,00	4,03	5,94
16	1	2,86	6,43	8,23

Tab. 8 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Therapietag bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Kontrollgruppe.

Tab.9 Tumor SE - Ovariektomie-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	5x5	25	8x7	56	15x11	165	20x15	300
2	7x6	42	12x10	120	20x15	300	23x21	483
3	5x6	30	7x6	42	10x10	100	13x13	169
4	7x5	35	10x7	70	15x10	150	18x12	216
5	5x4	20	6x5	30	7x6	42	9x8	72
6	8x5	40	11x5	55	15x8	120	19x11	209
7	5x5	25	12x10	120	20x14	280	26x18	468
8	7x6	42	13x11	143	22x18	396	26x22	572
9	5x4	20	7x5	35	9x5	45	9x6	54
10	7x5	35	10x8	80	15x11	165	17x13	221
11	4x3	12	6x5	30	13x9	117	15x12	180
12	7x5	35	10x7	70	19x12	229	23x28	644

Tumor SE - Ovariektomie-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	2.24	6.60	12,00
2	1	2,86	7,14	11,50
3	1	1,40	3,33	5,63
4	1	2,00	4,29	6,17
5	1	1,50	2,10	3,60
6	1	1,38	3,00	5,23
7	1	4,80	11,20	18,72
8	1	3,41	9,43	13,62
9	1	1,75	2,25	2,70
10	1	2,29	4,71	6,31
11	1	2,50	9,75	15,00
12	1	2,00	6,54	18,49

Tab.10 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Ovariektomie-Gruppe.

Tab.11a

Tumor SE - Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	5x5	25	7x5	35	8x6	48	8x6	48
2	6x5	30	8x11	88	14x10	140	14x17	238
3	7x5	35	7x7	49	11x8	88	10x9	90
4	7x5	35	9x7	63	9x7	63	10x7	70
5	7x5	35	12x10	120	-	-	-	-
6	5x5	25	6x7	42	7x7	49	-	-
7	4x4	16	5x5	25	7x8	56	-	-
8	5x4	20	7x5	35	9x9	81	-	-
9	5x4	20	6x4	24	12x7	84	-	-
10	8x6	48	12x9	108	13x10	130	-	-
11	6x5	30	9x5	45	11x8	88	-	-
12	4x3	12	6x5	30	8x8	64	10x10	100
13	5x5	25	7x7	49	10x10	100	11x11	121
14	4x4	16	6x5	30	6x4	24	9x6	54
15	6x6	36	8x6	48	10x8	80	9x8	72

Tab.11b Tumor SE - Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	7x6	42	7x10	70	12x12	144	12x12	144
17	5x5	25	6x5	30	7x4	28	-	-
18	5x5	25	7x10	70	7x10	70	-	-
19	7x5	35	8x7	56	-	-	-	-
20	8x5	40	9x19	171	-	-	-	-
21	5x5	25	7x10	70	7x11	77	8x12	96
22	5x5	25	7x10	70	13x8	104	15x9	135
23	5x5	25	5x6	30	8x7	56	8x7	56
24	5x5	25	8x6	48	15x10	150	15x10	150
25	5x5	25	7x7	49	13x7	91	14x7	98

Tumor SE - Ovariektomie+Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,40	1,92	1,92
2	1	2,93	4,67	7,90
3	1	1,40	2,51	2,57
4	1	1,80	1,80	2,00
5	1	3,43	-	-
6	1	1,68	1,96	-
7	1	1,56	3,50	-
8	1	1,75	4,05	-
9	1	1,20	4,20	-
10	1	2,25	2,71	-
11	1	1,50	2,93	-
12	1	2,50	5,33	8,33
13	1	1,96	4,00	4,84
14	1	1,88	1,50	3,38
15	1	1,33	2,22	2,00
16	1	1,67	3,43	3,43
17	1	1,20	1,12	-
18	1	2,80	2,80	-
19	1	1,60	-	-
20	1	4,28	-	-
21	1	2,80	3,08	3,84
22	1	2,80	4,16	5,40
23	1	1,20	2,24	2,24
24	1	1,92	6,00	6,00
25	1	1,96	3,64	3,92

Tab.12 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Ovariektomie+Adrenalektomie+ Hydrocortison-Gruppe.

Tab.13a Tumor SE - Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	9x5	45	12x7	84	17x13	221	-	-
2	5x5	25	20x10	200	25x13	325	-	-
3	7x5	35	8x7	56	10x9	90	10x8	80
4	5x5	25	8x5	40	8x6	48	9x6	54
5	9x4	36	10x6	60	12x10	120	13x8	104
6	8x8	64	13x8	104	17x14	238	20x14	280
7	8x7	56	13x11	143	15x11	165	17x13	221
8	5x4	20	10x7	70	17x12	204	17x13	221
9	5x5	25	12x6	72	22x6	132	22x7	154
10	7x4	28	10x10	100	12x10	120	12x10	120
11	7x6	42	8x7	56	11x10	110	11x11	121
12	6x6	36	6x5	30	6x6	36	7x5	35
13	7x5	35	8x7	56	11x8	88	11x10	110
14	8x6	48	9x8	81	10x9	90	-	-
15	9x9	81	9x9	81	12x11	132	-	-

Tab. 13b Tumor SE - Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	4x4	16	10x8	80	12x10	120	12x11	132
17	4x4	16	12x10	120	18x13	234	19x13	247
18	7x5	35	8x7	56	11x9	99	12x10	120

Tumor SE - Hydrocortison-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,87	4,91	-
2	1	8,00	13,00	-
3	1	1,60	2,57	2,29
4	1	1,60	1,92	2,16
5	1	1,67	3,33	2,89
6	1	1,63	3,72	4,38
7	1	2,55	2,95	3,95
8	1	3,50	10,20	11,05
9	1	2,88	5,28	6,16
10	1	3,57	4,29	4,29
11	1	1,33	2,62	2,88
12	1	0,83	1,00	0,97
13	1	1,60	2,51	3,14
14	1	1,50	1,88	-
15	1	1,00	1,63	-
16	1	5,00	7,50	8,25
17	1	7,50	14,63	15,44
18	1	1,60	2,83	3,43

Tab.14 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Hydrocortison-Gruppe.

Tab.15a Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	9x5	45	11x10	110	14x10	140	15x11	165
2	8x6	48	12x11	132	15x12	180	15x12	180
3	4x4	16	4x4	16	4x4	16	5x3	15
4	4x4	16	4x4	16	4x4	16	4x3	12
5	9x4	36	9x7	63	11x8	88	12x8	96
6	5x5	25	4x4	16	6x5	30	8x5	40
7	4x4	16	4x4	16	3x3	9	4x3	12
8	9x6	54	13x11	143	17x12	204	20x12	240
9	6x6	36	10x8	80	11x12	132	12x12	144
10	5x3	15	8x5	40	5x4	20	6x5	30
11	4x4	16	15x15	225	18x15	270	18x16	288
12	9x6	54	13x13	169	18x18	324	18x18	324
13	5x4	20	5x4	20	5x4	20	5x4	20
14	11x7	77	19x14	266	22x15	320	22x17	374
15	7x9	63	12x10	120	14x12	168	-	-

Tab.15b Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	6x6	36	7x7	49	10x8	80	-	-
17	7x5	35	9x7	63	9x7	63	10x7	70
18	6x6	36	8x8	64	9x9	81	11x9	99

Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	2,44	3,11	3,67
2	1	2,75	3,75	3,75
3	1	1,00	1,00	0,94
4	1	1,00	1,00	0,75
5	1	1,75	2,44	2,67
6	1	0,64	1,20	1,60
7	1	1,00	0,56	0,75
8	1	2,65	3,78	4,44
9	1	2,22	3,67	4,00
10	1	2,67	1,33	2,00
11	1	14,06	16,88	18,00
12	1	3,13	6,00	6,00
13	1	1,00	1,00	1,00
14	1	3,46	4,29	4,86
15	1	1,91	2,67	-
16	1	1,36	2,22	-
17	1	1,80	1,80	2,00
18	1	1,78	2,25	2,75

Tab.16 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe.

Tab. 17a Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	7x5	35	10x7	70	10x8	80	-	-
2	7x5	35	11x10	110	14x13	182	-	-
3	5x5	25	6x6	36	11x9	99	13x11	143
4	7x7	49	9x7	63	9x8	72	10x8	80
5	7x7	49	-	-	-	-	-	-
6	7x7	49	6x6	36	7x6	42	-	-
7	6x5	30	6x5	30	5x4	20	-	-
8	4x4	16	7x5	35	7x5	35	-	-
9	4x4	16	6x4	24	11x7	77	14x7	98
10	5x5	25	7x6	42	8x7	56	-	-
11	4x4	16	7x5	35	13x8	104	-	-
12	9x6	54	8x6	48	11x9	99	-	-
13	7x5	35	8x6	48	17x10	170	-	-
14	7x5	35	11x7	77	15x9	135	-	-
15	5x5	25	5x5	25	8x6	48	-	-

Tab. 17b Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	4x4	16	7x5	35	12x8	96	-	-
17	5x5	25	7x6	42	12x11	132	13x10	130

Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Ovariektomie-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	2,00	2,29	-
2	1	3,14	5,20	-
3	1	1,44	3,96	5,72
4	1	1,29	1,49	1,63
5	1	-	-	-
6	1	0,74	0,86	-
7	1	1,00	0,67	-
8	1	2,19	2,19	-
9	1	1,50	4,81	6,13
10	1	1,68	2,24	-
11	1	2,19	6,50	-
12	1	0,89	1,83	-
13	1	1,37	4,86	-
14	1	2,20	3,86	-
15	1	1,00	1,92	-
16	1	2,19	6,00	-
17	1	1,68	5,28	5,20

Tab.18 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+ Ovariektomie-Gruppe.

Tab.19 Tumor SE - Aminoglutethimid-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	6x4	24	10x6	60	14x11	154	15x14	210
2	9x4	36	12x7	84	11x11	121	18x12	216
3	5x5	25	12x10	120	19x15	285	19x17	323
4	5x5	25	7x12	84	19x12	228	24x17	408
5	6x5	30	9x9	81	14x12	168	21x17	357
6	7x7	49	9x9	81	20x10	210	25x13	325
7	5x4	20	9x17	153	22x15	330	27x15	405
8	6x6	36	12x10	120	22x13	286	27x21	405
9	6x5	30	7x7	49	10x8	80	12x8	96
10	5x5	25	9x10	90	15x15	225	19x15	285
11	4x4	16	7x6	42	13x8	104	17x11	187
12	5x4	20	6x11	66	9x13	117	20x11	220
13	4x4	16	7x5	35	10x8	80	12x9	108
14	7x5	35	8x10	80	8x12	96	12x9	108
15	6x6	36	11x11	121	19x15	285	22x16	352

Tumor SE - Aminoglutethimid-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	2,50	6,42	8,75
2	1	2,33	3,36	6,00
3	1	4,80	11,40	12,92
4	1	3,36	9,12	16,32
5	1	2,70	5,60	11,90
6	1	1,65	4,08	6,63
7	1	7,65	16,50	20,25
8	1	3,33	7,94	15,75
9	1	1,63	2,67	3,20
10	1	3,60	9,00	11,40
11	1	2,63	6,50	11,69
12	1	3,30	5,85	11,00
13	1	2,19	5,00	6,75
14	1	2,29	2,74	3,09
15	1	3,36	7,92	9,78

Tab.20 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Aminoglutethimid-Gruppe.

Tab.21a Tumor SE - Tamoxifen-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	4x3	12	3x3	9	4x4	16	6x6	36
2	5x5	25	12x10	120	17x15	255	22x18	396
3	4x4	16	8x7	56	14x11	154	20x17	340
4	4x4	16	7x6	42	11x11	121	17x16	272
5	7x4	28	8x7	56	16x13	208	22x17	374
6	5x4	20	9x7	63	18x10	180	22x13	286
7	5x5	25	5x5	25	10x8	80	15x13	195
8	6x6	36	9x8	72	8x5	40	9x9	81
9	4x4	16	8x6	48	14x14	196	18x18	324
10	5x5	25	8x6	48	13x10	130	20x16	320
11	5x5	25	8x7	56	14x10	140	21x18	378
12	7x7	49	12x10	120	15x15	225	23x18	414
13	8x6	48	7x10	70	13x13	169	22x13	286
14	5x4	20	7x7	49	14x11	154	20x18	360
15	4x4	16	7x6	42	10x10	100	14x14	196

Tab. 21b Tumor SE - Tamoxifen-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	7x5	35	7x6	42	14x10	140	15x10	150
17	10x6	60	13x7	91	15x7	105	13x7	91
18	4x4	16	5x5	25	8x6	48	25x11	275
19	7x6	42	13x10	130	18x11	198	20x14	280
20	7x7	49	11x10	110	15x12	180	20x15	300

Tumor SE - Tamoxifen-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	0,75	1,33	3,00
2	1	4,80	10,20	14,84
3	1	3,50	9,63	21,25
4	1	2,63	7,56	17,00
5	1	2,00	7,43	13,36
6	1	3,15	9,00	14,30
7	1	1,00	3,20	7,80
8	1	2,00	1,11	2,25
9	1	3,00	12,25	20,25
10	1	1,92	5,20	12,80
11	1	2,24	5,60	15,12
12	1	2,45	4,59	8,45
13	1	1,46	3,52	5,96
14	1	2,45	7,70	18.00
15	1	2,63	6,25	12,25
16	1	1,20	4,00	4,29
17	1	1,52	1,75	1,52
18	1	1,56	3,00	17,19
19	1	3,10	4,71	6,67
20	1	2,25	3,67	6,12

Tab.22 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Tamoxifen-Gruppe.

Tab.23a Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	5x5	25	9x8	72	10x9	90	-	-
2	4x4	16	5x5	25	9x7	63	-	-
3	5x5	25	8x7	56	10x7	70	10x7	70
4	5x6	30	7x11	77	13x12	156	16x13	208
5	4x3	12	5x3	15	8x5	40	8x5	40
6	6x15	90	10x20	200	10x27	270	10x27	270
7	5x5	25	7x5	35	10x8	80	-	-
8	5x5	25	7x7	49	9x8	72	-	-
9	5x5	25	8x6	48	10x8	80	-	-
10	3x4	12	3x4	12	8x6	48	11x8	88
11	3x4	12	3x4	12	6x5	30	9x5	45
12	6x5	30	7x10	70	9x11	99	-	-
13	5x5	25	7x7	49	9x7	63	-	-
14	4x4	16	8x7	56	10x8	80	10x8	80
15	5x5	25	7x10	70	7x11	77	7x11	77

Tab.23b Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	7x3	21	5x11	55	10x12	120	-	-
17	6x4	24	8x14	112	12x15	180	-	-

Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	2,88	3,60	-
2	1	1,56	3,94	-
3	1	2,24	2,80	2,80
4	1	2,57	5,20	6,90
5	1	1,25	3,33	3,33
6	1	2,22	3,00	3,00
7	1	1.40	3,20	-
8	1	1,96	2,88	-
9	1	1,92	3,20	-
10	1	1,00	4,00	7,33
11	1	1,00	2,50	3,75
12	1	2,33	3,30	-
13	1	1,96	2,52	-
14	1	3,50	5,00	5,00
15	1	2,80	3,08	3,08
16	1	2,62	5,71	-
17	1	4,67	7,50	-

Tab.24 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor SE - Aminoglutethimid+Hydrocortison+ Tamoxifen-Gruppe.

Therapie	Überlebensrate		
	1. Woche	2. Woche	3. Woche
Kontrollen	10/10 = 100%	9/10 = 90%	9/10 = 90%
Ov	8/8 = 100%	8/8 = 100%	8/8 = 100%
Ov+Ad+HC	14/14 = 100%	12/14 = 86%	8/14 = 57%
HC	11/11 = 100%	11/11 = 100%	9/11 = 82%
AG+HC	11/11 = 100%	11/11 = 100%	10/11 = 91%
AG+HC+Ov	11/11 = 100%	10/11 = 91%	3/11 = 27%*
AG	9/9 = 100%	9/9 = 100%	9/9 = 100%
TAM	11/11 = 100%	11/11 = 100%	11/11 = 100%
AG+HC+TAM	10/10 = 100%	10/10 = 100%	5/10 = 50%

Tab.25 Tumor SE - Überlebensraten nach 1-, 2- und 3-wöchiger Therapie. Ov=Ovariektomie, Ad=Adrenalektomie, HC=Hydrocortison, AG=Aminoglutethimid, TAM=Tamoxifen, *=signifikant ($p<0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe.

Tab.26 Tumor SE - Blutzuckerwerte nach 3-wöchiger Therapie. Ov=Ovariektomie, Ad=Adrenalektomie, HC=Hydrocortison, AG=Aminoglutethimid, TAM=Tamoxifen.

Kontrollen	134 mg%	114 mg%	129 mg%	115 mg%
	143 mg%	89 mg%	116 mg%	98 mg%
	132 mg%			
Ov	124 mg%	146 mg%	155 mg%	146 mg%
	134 mg%	113 mg%	93 mg%	134 mg%
Ov+Ad+HC	104 mg%	124 mg%	126 mg%	106 mg%
	98 mg%	87 mg%	119 mg%	103 mg%
HC	88 mg%	118 mg%	114 mg%	100 mg%
	120 mg%	105 mg%	94 mg%	123 mg%
	87 mg%			

AG+HC	114 mg%	103 mg%	113 mg%	97 mg%
	110 mg%	108 mg%	98 mg%	113 mg%
	120 mg%	113 mg%		
AG+HC+Ov	116 mg%	108 mg%	106 mg%	
AG	147 mg%	110 mg%	105 mg%	110 mg%
	123 mg%	137 mg%	141 mg%	104 mg%
	119 mg%			
TAM	109 mg%	138 mg%	131 mg%	114 mg%
	122 mg%	122 mg%	94 mg%	125 mg%
	119 mg%	144 mg%	164 mg%	
AG+HC+TAM	132 mg%	125 mg%	89 mg%	128 mg%
	116 mg%			

Tab.27 Tumor SE - Signifikanzen ($p \leq 0,05$) der relativen Tumorgrößen nach 3-wöchiger Therapie. HC=Hydrocortison, Ad=Adrenalektomie, TAM=Tamoxifen, Ov=Ovariektomie, AG=Aminoglut.

Kontrolle gegen Ov	nicht signifikant
Kontrolle gegen Ov+Ad+HC	signifikant
Kontrolle gegen HC	nicht signifikant
Kontrolle gegen AG+HC	signifikant
Kontrolle gegen AG	nicht signifikant
Kontrolle gegen TAM	nicht signifikant
Kontrolle gegen AG+HC+TAM	nicht signifikant

Tab.28 Nebennierengewichte der Kontrolltiere und der Aminoglutethimid-behandelten Tiere nach 3-wöchiger Therapie (SE).

Kontrolltiere:

2,6 mg	2,0 mg	1,8 mg	2,0 mg	2,6 mg	3,0 mg
2,3 mg	2,4 mg	2,9 mg	3,3 mg	1,8 mg	1,6 mg

Aminoglutethimid-behandelte Tiere:

4,3 mg	3,0 mg	2,7 mg	3,5 mg	3,6 mg	3,9 mg
3,2 mg	4,2 mg	3,6 mg	4,0 mg	2,8 mg	4,9 mg
2,0 mg	2,0 mg				

Tab.29 Tumor BO - Kontrollgruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	9x18	162	12x20	240	23x15	345	25x17	425
2	9x10	90	13x13	169	16x14	224	19x14	266
3	17x14	238	22x14	308	25x19	475	27x19	513
4	20x20	400	22x22	484	24x22	528	25x23	575
5	19x12	228	19x14	266	19x17	323	19x17	323
6	11x8	88	18x11	198	18x11	198	14x12	168
7	17x12	204	18x14	252	17x14	238	17x14	238
8	12x10	120	16x12	192	16x14	224	16x15	240
9	8x5	40	17x7	119	20x12	240	23x15	345
10	9x6	54	11x8	88	13x10	130	12x11	132
11	17x13	221	20x21	420	21x23	483	23x25	575
12	18x10	180	19x14	266	21x16	336	23x16	368
13	9x8	72	12x9	108	12x9	108	14x10	140
14	19x10	190	21x11	231	21x11	231	23x14	322
15	21x8	168	28x10	280	16x28	448	-	-
16	11x10	110	16x14	224	18x18	324	-	-

Tumor BO - Kontrollgruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,48	2,13	2,62
2	1	1,88	2,49	2,96
3	1	1,29	2,00	2,16
4	1	1,21	1,32	1,44
5	1	1,17	1,42	1,42
6	1	2,25	2,25	1,91
7	1	1,24	1,17	1,17
8	1	1,60	1,87	2,00
9	1	2,98	6,00	8,63
10	1	1,63	2,41	2,44
11	1	1,90	2,19	2,60
12	1	1,48	1,87	2,04
13	1	1,50	1,50	1,94
14	1	1,22	1,22	1,70
15	1	1,67	2,67	-
16	1	2,04	2,95	-

Tab.30 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Kontrollgruppe.

Tab.31 Tumor BO - Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	12x8	96	11x8	88	11x8	88	11x8	88
2	17x9	153	11x12	132	12x12	144	17x9	153
3	10x5	50	12x4	48	12x4	48	-	-
4	11x9	99	15x11	165	15x11	165	8	-
5	7x5	35	9x5	45	9x5	45	11x5	55
6	15x15	225	15x15	225	16x15	240	20x20	400
7	20x7	140	20x8	160	19x8	152	19x8	152
8	9x9	81	9x9	81	9x9	81	12x10	120
9	19x5	95	19x7	133	-	-	-	-
10	14x8	112	14x7	98	-	-	-	-
11	11x9	99	10x9	90	-	-	-	-
12	10x6	60	10x6	60	11x8	88	9x7	63
13	11x6	66	9x6	54	9x6	54	11x6	66
14	12x6	72	12x7	84	11x8	88	-	-
15	10x10	100	11x8	88	11x7	77	-	-

Tumor BO - Hydrocortison-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	0,92	0,92	0,92
2	1	0,86	0,94	1,00
3	1	0,96	0,96	-
4	1	1,67	1,67	-
5	1	1,29	1,29	1,57
6	1	1,00	1,07	1,78
7	1	1,14	1,09	1,09
8	1	1,00	1,00	1,48
9	1	1,40	-	-
10	1	0,88	-	-
11	1	1,10	-	-
12	1	1,00	1,47	1,05
13	1	0,82	0,82	1,00
14	1	1,17	1,22	-
15	1	0,88	0,77	-

Tab.32 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Hydrocortison-Gruppe.

Tab.33a Tumor BO - Aminoglutethimid-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	11x11	121	12x11	132	14x12	168	15x15	225
2	11x9	99	13x12	156	13x12	156	16x12	192
3	16x13	208	16x13	208	17x13	221	18x14	252
4	18x15	270	17x15	255	18x18	324	19x18	342
5	13x10	130	13x10	130	12x11	132	13x12	156
6	13x12	156	13x12	156	15x12	180	17x13	221
7	12x12	144	12x12	144	14x12	168	16x12	192
8	17x11	187	17x11	187	19x13	247	22x16	352
9	11x8	88	12x9	108	12x12	144	14x14	196
10	11x8	88	12x9	108	12x9	108	12x9	108
11	10x8	80	12x10	120	12x11	132	13x13	169
12	13x10	130	14x12	168	15x14	210	16x16	256
13	16x13	208	18x13	234	-	-	-	-
14	13x12	156	13x11	143	-	-	-	-
15	11x9	99	11x8	88	11x9	99	11x10	110

Tab.33b Tumor BO - Aminoglutethimid-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
16	12x3	36	15x4	60	15x4	60	15x8	120
17	30x10	300	28x12	336	32x14	448	35x15	525
18	16x8	128	18x9	162	20x10	200	23x11	253

Tumor BO - Aminoglutethimid-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,09	1,39	1,86
2	1	1,58	1,58	1,94
3	1	1,00	1,06	1,21
4	1	0,94	1,20	1,27
5	1	1,00	1,02	1,20
6	1	1,00	1,15	1,42
7	1	1,00	1,17	1,33
8	1	1,00	1,32	1,88
9	1	1,23	1,64	2,23
10	1	1,23	1,23	1,23
11	1	1,50	1,65	2,11
12	1	1,29	1,61	1,97
13	1	1,13	-	-
14	1	0,92	-	-
15	1	0,89	1,00	1,11
16	1	1,67	1,67	3,33
17	1	1,12	1,49	1,75
18	1	1,27	1,56	1,98

Tab.34 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Aminoglutethimid-Gruppe.

Tab. 35 Tumor BO - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	6x13	78	6x13	78	7x13	91	7x13	91
2	5x4	20	4x4	16	4x4	16	5x4	20
3	15x5	75	-	-	-	-	-	-
4	9x10	90	-	-	-	-	-	-
5	9x8	72	9x8	72	9x8	72	11x8	88
6	8x6	48	8x6	48	8x8	64	10x10	100
7	10x8	80	-	-	-	-	-	-
8	5x4	20	-	-	-	-	-	-
9	8x7	56	8x6	48	8x6	48	9x6	54
10	8x7	56	8x7	56	8x7	56	9x7	63
11	9x10	90	-	-	-	-	-	-
12	8x7	56	7x6	42	-	-	-	-
13	7x12	84	10x12	120	-	-	-	-
14	10x6	60	9x6	54	9x6	54	-	-
15	9x7	63	9x7	63	9x7	63	9x7	63
16	10x13	130	10x11	110	10x11	110	10x11	110

Tumor BO - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,00	1,17	1,17
2	1	0,80	0,80	1,00
3	1	-	-	-
4	1	-	-	-
5	1	1,00	1,00	1,22
6	1	1,00	1,33	2,08
7	1	-	-	-
8	1	-	-	-
9	1	0,86	0,86	0,96
10	1	1,00	1,00	1,13
11	1	0,53	-	-
12	1	0,75	-	-
13	1	1,43	-	-
14	1	0,90	0,90	-
15	1	1.00	1,00	1,00
16	1	0,85	0,85	0,85

Tab.36 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Aminoglutethimid+Hydrocortison-Gruppe.

Tab.37 Tumor BO - Östradiolvalerianat-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	11x10	110	12x10	120	12x9	108	11x9	99
2	7x6	42	8x7	56	10x7	70	12x9	108
3	10x7	70	10x7	70	-	-	-	-
4	9x5	45	9x5	45	-	-	-	-
5	12x7	84	12x7	84	12x7	84	-	-
6	8x6	48	9x7	63	8x5	40	-	-
7	13x13	169	15x14	210	12x12	144	10x8	80
8	14x13	182	20x13	260	20x11	220	9x11	99
9	9x6	54	12x7	84	12x8	96	10x8	80
10	12x9	108	15x12	180	15x12	180	13x11	143
11	8x5	40	7x5	35	8x5	40	8x5	40
12	20x14	280	22x15	330	22x15	330	18x14	252
13	12x9	108	12x10	120	12x10	120	12x10	120
14	7x5	35	7x5	35	9x7	63	9x6	54
15	10x15	150	13x16	208	17x11	187	14x9	126
16	8x8	64	10x10	100	9x9	81	7x7	49

Tumor BO - Östradiolvalerianat-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,09	0,98	0,90
2	1	1,33	1,67	2,57
3	1	1,00	-	-
4	1	1,00	-	-
5	1	1,00	1,00	-
6	1	1,31	0,83	-
7	1	1,24	0,85	0,47
8	1	1,43	1,21	0,54
9	1	1,56	1,78	1,48
10	1	1,67	1,67	1,32
11	1	0,88	1,00	1,00
12	1	1,18	1,18	0,90
13	1	1,11	1,11	1,11
14	1	1,00	1,80	1,54
15	1	1,39	1,25	0,84
16	1	1,56	1,27	0,77

Tab.38 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Östrdiolvalerianat-Gruppe.

Tab.39 Tumor BO - Tamoxifen-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	11x11	121	11x11	121	10x10	100	9x9	81
2	10x7	70	10x8	80	11x8	88	12x9	108
3	8x7	56	10x8	80	10x10	100	10x10	100
4	7x7	49	7x6	42	6x3	18	-	-
5	10x8	80	11x8	88	12x9	108	13x11	143
6	7x4	28	8x5	40	10x6	60	11x8	88
7	15x11	165	16x12	192	16x14	224	13x12	156
8	16x9	144	19x10	190	19x13	247	18x14	252
9	14x12	144	16x14	224	17x15	255	18x15	270
10	12x8	96	12x10	120	12x10	120	10x8	80
11	11x7	77	11x7	77	10x6	60	8x5	40
12	13x10	130	14x11	154	11x9	99	10x8	80
13	20x15	300	23x16	368	21x16	336	20x14	280

Tumor BO - Tamoxifen-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,00	0,83	0,67
2	1	1,14	1,26	1,54
3	1	1,43	1,79	1,79
4	1	0,86	0,37	-
5	1	1,10	1,35	1,79
6	1	1,43	2,14	3,14
7	1	1,16	1,36	0,95
8	1	1,32	1,72	1,75
9	1	1,33	1,52	1,61
10	1	1,25	1,25	0,83
11	1	1,00	0,78	0,52
12	1	1,19	0,76	0,62
13	1	1,23	1,12	0,93

Tab.40 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Tamoxifen-Gruppe.

Tab.41 Tumor BO - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe: Meßwert und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	11x8	88	11x8	88	10x8	80	-	-
2	12x10	120	12x9	108	12x11	132	-	-
3	11x5	55	10x10	100	10x7	70	9x5	45
4	12x9	108	12x10	120	14x9	126	10x9	90
5	8x7	56	6x6	36	6x6	36	-	-
6	11x8	88	8x6	48	8x6	48	-	-
7	10x4	40	9x4	36	9x3	27	8x5	40
8	8x8	64	9x8	72	9x8	72	10x7	70
9	12x8	96	12x8	96	8x7	56	-	-
10	15x12	180	19x10	190	19x10	190	-	-
11	18x10	180	18x10	180	18x10	180	-	-
12	16x10	160	16x10	160	16x10	160	-	-
13	14x10	140	14x1o	140	14x10	140	-	-
14	20x7	140	19x7	133	19x7	133	-	-
15	13x13	169	13x13	169	13x12	156	15x13	195
16	12x10	120	13x11	143	13x12	156	13x12	156

Tumor BO - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	1,00	0,91	-
2	1	0,90	1,10	-
3	1	1,82	1,27	0,82
4	1	1,11	1,17	0,83
5	1	0,64	0,64	-
6	1	0,55	0,55	-
7	1	0,90	0,68	1,00
8	1	1,13	1,13	1,09
9	1	1,00	0,58	-
10	1	1,06	1,06	-
11	1	1,00	1,00	-
12	1	1,00	1,00	-
13	1	1,00	1,00	-
14	1	0,95	0,95	-
15	1	1,00	0,92	1,15
16	1	1,19	1,30	1,30

Tab.42 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Aminoglutethimid+Hydrocortison+Tamoxifen-Gruppe.

Tab.43 Tumor BO - Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe: Meßwerte und errechnete Produkte der Tumorgröße am 1., 8., 15. und 22. Tag der Therapie.

Tumor	1. Tag		8. Tag		15. Tag		22. Tag	
	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)	Meßwert (mm)	Produkt (mm^2)
1	10x8	80	9x7	63	-	-	-	-
2	8x8	64	9x8	72	-	-	-	-
3	12x10	120	13x9	117	13x9	117	-	-
4	8x8	64	10x8	80	12x10	120	-	-
5	12x10	120	14x9	126	16x10	160	-	-
6	8x7	56	8x7	56	8x7	56	8x7	56
7	11x8	88	11x9	99	13x9	117	13x9	117
8	9x5	45	9x5	45	10x8	80	10x5	50
9	12x7	84	13x6	78	14x6	84	14x10	140

Tumor BO - Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe

Tumor	relative Tumorgröße			
	1. Tag	8. Tag	15. Tag	22. Tag
1	1	0,79	-	-
2	1	1,13	-	-
3	1	1,03	1,03	-
4	1	1,25	1,88	-
5	1	1,05	1,33	-
6	1	1,00	1,00	1,00
7	1	1,13	1,33	1,33
8	1	1,00	1,78	1,11
9	1	0,93	1,00	1,67

Tab.44 Relative Größe der einzelnen Tumoren am 8., 15. und 22. Tag der Therapie bezogen auf die Tumorgröße am 1. Tag der Therapie. Tumor BO - Adrenalektomie+Hydrocortison-Gruppe.

Therapie	Überlebensrate		
	1. Woche	2. Woche	3. Woche
Kontrolle	8/8 = 100,0%	8/8 = 100,0%	7/8 = 87,5%
HC	8/8 = 100,0%	6/8 = 75,0%	4/8 = 50,0%
AG	9/9 = 100,0%	8/9 = 88,9%	8/9 = 88,9%
AG+HC	7/9 = 77,8%	5/9 = 55,6%	4/9 = 44,4%
ÖV	8/8 = 100,0%	7/8 = 87,5%	6/8 = 75,0%
TAM	8/8 = 100,0%	8/8 = 100,0%	7/8 = 87,5%
AG+HC+TAM	8/8 = 100,0%	8/8 = 100,0%	3/8 = 37,5%
Ad+HC	5/5 = 100,0%	4/5 = 80,0%	2/5 = 40,0%

Tab.45 Tumor BO - Überlebensraten nach 1-, 2- und 3-wöchiger Therapie. HC=Hydrocortison, AG=Aminoglutethimid, TAM=Tamoxifen, ÖV=Östradiolvalerianat, Ad=Adrenalektomie.

Tab.46 Tumor BO - Blutzuckerwerte nach 3-wöchiger Therapie. HC=Hydrocortison, AG=Aminoglutethimid, TAM=Tamoxifen, ÖV=Östradiolvalerianat, Ad=Adrenalektomie.

Kontrollen	144 mg%	130 mg%	124 mg%	159 mg%
	102 mg%	116 mg%	130 mg%	
HC	131 mg%	91 mg%	119 mg%	112 mg%
AG	143 mg%	89 mg%	151 mg%	155 mg%
	111 mg%	116 mg%	114 mg%	102 mg%
AG+HC	104 mg%	108 mg%	103 mg%	88 mg%
ÖV	111 mg%	110 mg%	126 mg%	116 mg%
	91 mg%	117 mg%		
TAM	83 mg%	103 mg%	111 mg%	79 mg%
	96 mg%	101 mg%	88 mg%	
AG+HC+TAM	95 mg%	98 mg%	119 mg%	
Ad+HC	151 mg%	122 mg%		

Tab.47 Tumor BO - Signifikanzen ($p \leq 0,05$) der relativen Tumorgrößen nach 3-wöchiger Therapie. HC=Hydrocortison, AG=Aminoglutethimid, TAM=Tamoxifen, ÖV=Östradiolvalerianat, Ad=Adrenalektomie.

Kontrolle gegen HC	signifikant
Kontrolle gegen AG	nicht signifikant
Kontrolle gegen AG+HC	signifikant
Kontrolle gegen ÖV	signifikant
Kontrolle gegen TAM	signifikant

Tab.48 Tumor SE (32. Tierpassage) - Werte der Rezeptorbestimmung mit der Agargel-Elektrophoresetechnik

	Nummer der Fraktion	Aktivität der Gesamtbindung (cpm)	Aktivität der unspezifischen Bindung (cpm)
ER	1	12,7	73,5
	2	12,2	97,5
	3	19,7	102,5
	4	51,5	38,2
	5	81,5	18,7
	6	66,0	13,5
	7	94,5	16,0
	8	95,7	9,7
	9	41,5	13,7
	10	19,5	11,5
	11	10,7	15,2
	12	13,5	15,0
	13	21,7	27,2
	14	45,2	81,7
	15	99,0	177,5
PgR	1	34,5	37,0
	2	59,0	66,7
	3	87,7	88,2
	4	79,7	82,2
	5	50,7	55,2
	6	56,5	54,5
	7	61,7	70,0
	8	54,7	61,7
	9	55,0	59,0
	10	40,0	51,2
	11	84,0	109,5
	12	114,0	166,5
	13	142,7	210,0
	14	152,2	249,5
	15	181,0	733,2

bei einer Gesamtproteinkonzentration von 16,26 mg Protein/ 500 mg Gewebe ergibt sich daraus eine Östrogenrezeptor-konzentration von 20,2 fmol/mg lösliches Protein und eine Progesteronrezeptorkonzentration von 0 fmol/mg lösliches Protein.

Tab.49 Tumor SE (35. Tierpassage) - Werte der Rezeptorbestimmung mit Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse. Cyt=Cytosol, H*=markiertes Hormon, Verd=Verdünnungsstufe.

ER-Konzentration

Verdünnungsstufe	Aktivität gebundenes+ freies Steroid* (cpm)	Aktivität der Gesamtbindung (cpm)	Aktivität der unspezifischen Bindung (cpm)
1	75815,0	191,5	154,2
2	39918,0	132,2	84,7
3	16835,7	91,2	53,2
4	7586,2	79,7	27,2
5	7615,2	74,5	42,0
6	2742,2	49,0	21,0

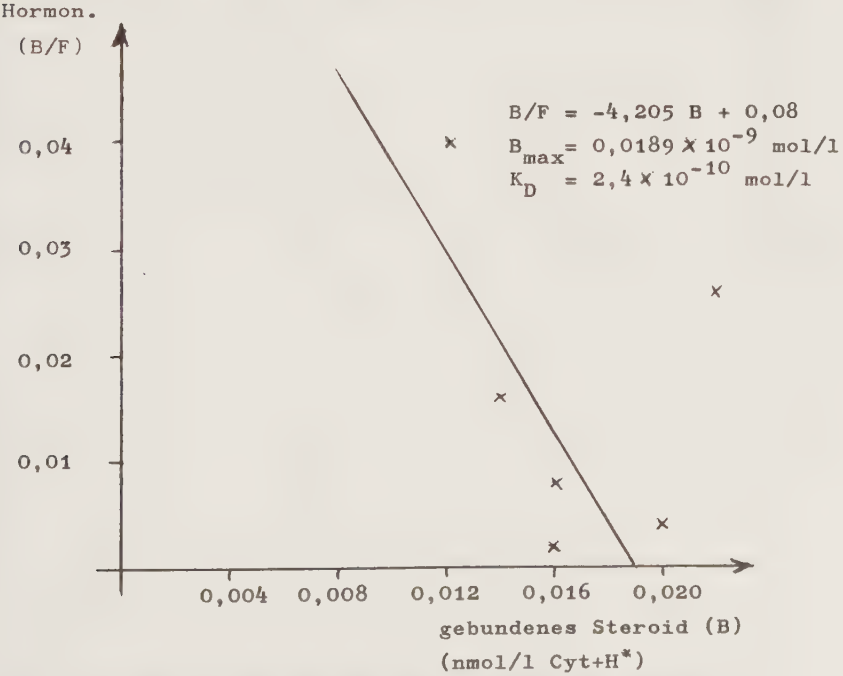
PgR-Konzentration

1	233280,2	1623,0	963,2
2	125236,0	292,2	255,2
3	41852,0	204,0	200,0
4	23585,7	7,5	3,2
5	15391,0	33,5	34,7
6	9515,0	6,0	4,5

Verd.	nmol H*/ 1 Cyt+H*		fmol Rezeptor/ 0,0444 ml Cyt+H*		nmol Rezeptor/ 1 Cyt+H*		nmol H*/ 1 Cyt+H*	
	E_2	Pg	E_2	Pg	E_2	P_g	E_2	Pg
1	8,702	16,928	0,708	7,653	0,016	0,172	8,686	16,756
2	4,582	9,091	0,876	0,429	0,020	0,010	4,562	9,081
3	1,933	3,037	0,708	0,046	0,016	0,001	1,917	3,036
4	0,871	1,712	0,988	x	0,022	x	0,849	x
5	0,874	1,117	0,615	0	0,014	0	0,860	0
6	0,315	0,690	0,522	0,016	0,012	0,001	o,303	0,689
	gebundenes+ freies Steroid				gebundenes Steroid (B)		freies Steroid (F)	

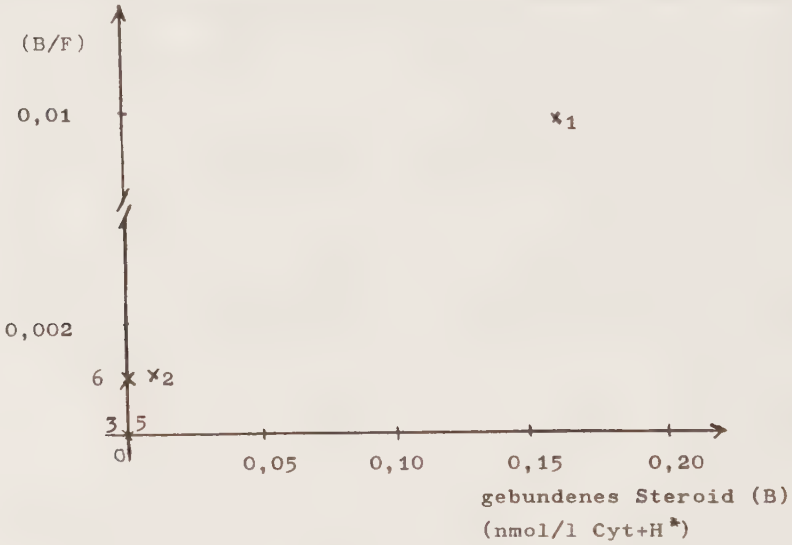
Verdünnungsstufe	gebundenes Steroid/freies Steroid	
	E_2	Pg
1	0,002	0,010
2	0,004	0,001
3	0,008	0,0003
4	0,026	x
5	0,016	0
6	0,040	0,001

Abb.11 Tumor SE (35. Tierpassage) - Regressionsgerade der Östrogenrezeptorbestimmung mit Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse. Cyt=Cytosol, H^*=markiertes Hormon.



Bei einer Proteinkonzentration von 12203 mg Protein/l Inkubationsansatz errechnet sich daraus eine Östrogenrezeptorkonzentration von 1,5 fmol/mg Protein.
B/F=gebundenes Steroid/freies Steroid.

Abb. 12 Tumor SE (35. Tierpassage) - Regressionsanalyse der Progesteronrezeptorbestimmung mit Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse. Cyt=Cytosol, H =markiertes Hormon.



Die Auswertung der Meßdaten zeigt, daß der Progesteronrezeptor nicht nachweisbar ist.
B/F=gebundenes Steroid/freies Steroid.

Tab.50 Tumor BO (14. Tierpassage) - Werte der Rezeptorbestimmung mit der Agargel-Elektrophoresetechnik.

	Nummer der Fraktion	Aktivität der Gesamtbindung (cpm)	Aktivität der unspezifischen Bindung (cpm)
ER	1	55,7	10,2
	2	141,2	9,7
	3	219,2	11,2
	4	269,7	14,5
	5	266,0	15,5
	6	216,2	16,7
	7	142,2	18,5
	8	77,2	42,2
	9	210,2	48,2
	10	179,5	77,0
	11	45,7	22,5
	12	39,0	38,0
	13	54,2	57,7
	14	71,2	105,5
	15	87,7	142,2
PgR	1	25,7	28,2
	2	36,2	39,0
	3	64,2	64,5
	4	108,0	79,2
	5	113,0	84,2
	6	98,7	68,2
	7	94,2	59,2
	8	105,7	69,7
	9	314,2	149,5
	10	342,5	375,2
	11	108,0	79,2
	12	120,0	116,5
	13	141,5	131,0
	14	162,2	155,0
	15	166,5	168,5

Bei einer Gesamtproteinkonzentration von 13,9 mg Protein/ 500 mg Gewebe ergibt sich daraus eine Östrogenrezeptorkonzentration von 89,8 fmol/mg lösliches Protein und eine Progesteronrezeptorkonzentration von 23,9 fmol/mg lösliches Protein.

Tab.51 Tumor BO (17. Tierpassage) - Werte der Rezeptorbestimmung mit Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse. Cyt=Cytosol, H^*=markiertes Hormon, Verd=Verdünnungsstufe.

Östrogenrezeptorbestimmung

Verdünnungsstufe	Aktivität gebundenes+ freies Steroid* (cpm)	Aktivität des Gesamtbindung (cpm)	Aktivität der unspezifischen Bindung (cpm)
1	53223,8	393,2	147,5
2	30529,7	315,5	97,7
3	14018,5	286,7	50,5
4	10419,0	280,7	37,2
5	5672,0	226,5	34,2
6	2259,7	92,0	20,5

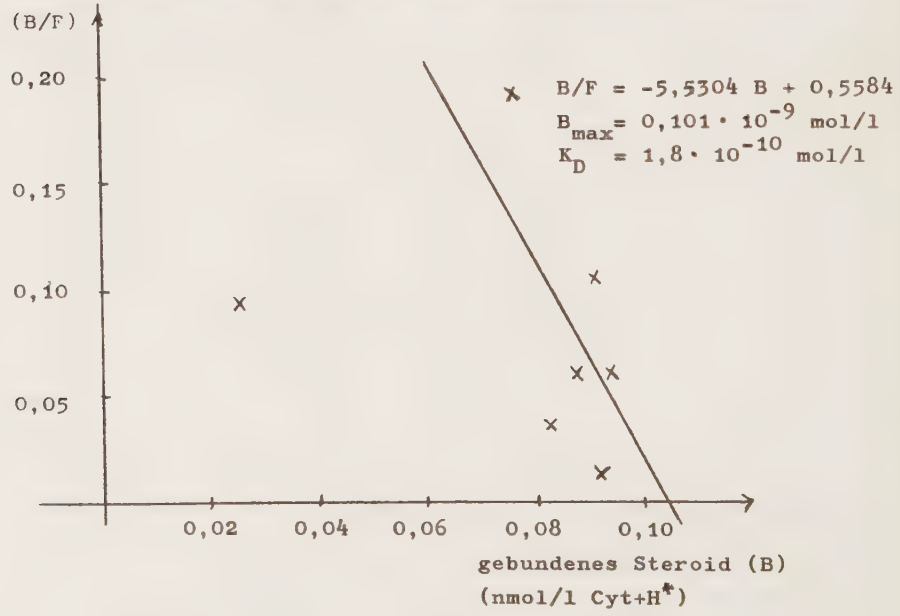
Progesteronrezeptorbestimmung

1	134078,2	725,7	534,0
2	40682,7	386,2	216,2
3	20272,7	254,0	129,7
4	11330,2	141,2	73,5
5	7543,7	127,2	50,7
6	4735,2	88,2	23,0

Verd.	nmol H^*/ 1 Cyt+H^*		fmol Rezeptor/ 0,0444 ml Cyt+H^*		nmol Rezeptor/ 1 Cyt+H^*		nmol H^*/ 1 Cyt+H^*	
	E_2	Pg	E_2	Pg	E_2	Pg	E_2	Pg
1	6,109	8,883	4,129	2,215	0,093	0,050	6,016	8,833
2	2,777	2,807	3,659	1,971	0,082	0,044	2,645	2,763
3	1,483	1,317	3,961	1,449	0,089	0,033	1,394	1,285
4	0,979	0,795	4,078	0,788	0,092	0,018	0,887	0,777
5	0,514	0,505	3,454	0,893	0,078	0,020	0,436	0,485
6	0,206	0,331	1,208	0,754	0,027	0,017	0,179	0,314
	gebundenes+ freies Steroid				gebundenes Steroid (B)		freies Steroid (F)	

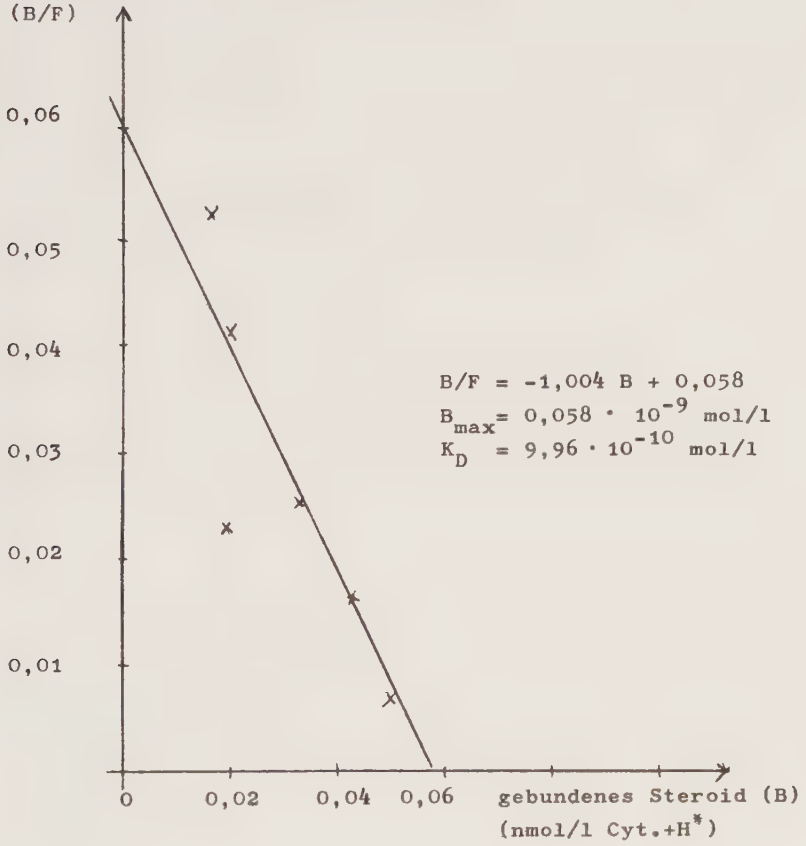
Verdünnungsstufe	gebundenes Steroid/freies Steroid	
	E_2	Pg
1	0,015	0,006
2	0,030	0,016
3	0,064	0,026
4	0,104	0,023
5	0,179	0,041
6	0,086	0,054

Abb.13 Tumor BO (17. Tierpassage) - Regressionsgerade der Östrogenrezeptorbestimmung mit Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse. Cyt=Cytosol, H^*=markiertes Hormon.



Bei einer Proteinkonzentration von 4440,6 mg Protein/l Inkubationsansatz errechnet sich daraus eine Östrogenrezeptorkonzentration von 22,7 fmol/mg Protein.
B/F=gebundenes Steroid/freies Steroid.

Abb.14 Tumor BO (17. Tierpassage) - Regressionsgerade der Progesteronrezeptorbestimmung mit Kohleadsorptionstechnik und Scatchard Analyse. Cyt=Cytosol, H^*=markiertes Hormon.



Bei einer Proteinkonzentration von 4440,6 mg Protein/l Inkubationsansatz errechnet sich daraus eine Progesteronrezeptorkonzentration von 13,1 fmol/mg Protein.
B/F=gebundenes Steroid/freies Steroid.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die im Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen zur Wirkung einer Aminoglutethimid-Hydrocortison-Therapie des xenotransplantierten hormonabhängigen menschlichen Mammakarzinoms

im Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. R.-T. Michel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main 16. April 1984

Regina Paulekat

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1958 wurde ich als Tochter des Diplom-Ingenieurs Günter Pauletzki und seiner Ehefrau, der Medizinisch-Technischen Assistentin Waltraud Pauletzki, geb. Kny, in Berlin-Neukölln geboren.

Nach unserem Umzug nach Regensburg im September 1961 wurde ich dort im September 1965 in die Evangelische Schule Sankt Wolfgang eingeschult. 1966 zogen wir nach Offenbach am Main und ich wechselte in die Anne-Frank-Schule. Von 1968 bis 1977 besuchte ich die Albert-Schweitzer-Schule, Gymnasium in Offenbach, wo ich am 21. Juni 1977 die Allgemeine Hochschulreife erhielt.

Von Oktober 1977 bis Oktober 1982 studierte ich Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Am 28. August 1979 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich am 20. August 1980 ab. Im Frühjahr 1981 famulierte ich zwei Monate am Kosei General Hospital in Tokyo, Japan. Den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 20. August 1982. Ab Oktober 1982 setzte ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin fort. Ich legte am 31. Oktober 1983 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 4. November 1983.

Seit Januar 1984 arbeite ich als Volontär-Assistentin an der Universitätskinderklinik in Basel, Schweiz. Ich bin Stipendiatin des deutschen Volkes seit 1980.

April 1984

Regina Pauletzki

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353